

**Untersuchungen zum Einfluss der Antipsychotika  
auf die Endothelfunktion und das Autonome  
Nervensystem bei schizophrenen Patienten**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich- Schiller- Universität Jena

von Cornelia Dostal

geboren am 04.03.1988 in Dresden

## Gutachter

1. Prof. Dr. med. Karl- Jürgen Bär, Jena
2. Prof. Dr. med. Ralf Schlößer, Erfurt
3. PD Dr. Silke Wetzel, Leipzig

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Zusammenfassung.....	IV
1 Einleitung .....	1
1.1 Einführung zum Thema .....	1
1.2 Die schizophrene Erkrankung .....	4
1.2.1 Terminologie .....	4
1.2.2 Epidemiologie .....	5
1.2.3 Ätiopathogenese .....	5
1.2.4 Psychopathologie und Symptomklassifikation.....	10
1.2.5 Diagnose .....	11
1.2.6 Therapie .....	13
1.2.7 Verlauf und Prognose .....	17
1.3 Das autonome Nervensystem .....	18
1.3.1 Anatomische Grundlagen .....	18
1.3.2 Die kardiale autonome Funktion .....	20
1.3.3 Der Barorezeptorenreflex.....	22
1.4 Mikrozirkulation .....	25
1.4.1 Anatomie und Physiologie .....	25
1.4.2 Durchblutungsregulation .....	28
1.4.3 Die Vasomotion .....	29
2 Ziele der Arbeit.....	31
3 Material und Methoden.....	32
3.1 Studienteilnehmer .....	32
3.1.1 Patientengruppe .....	32
3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe .....	33
3.1.3 Ausschlusskriterien .....	34
3.1.4 Einverständniserklärung .....	34
3.2 Ablauf der Untersuchung.....	35
3.3 Beschreibung der Untersuchungsgeräte .....	38
3.3.1 O2C (LEA).....	38
3.3.2 Task- Force®- Monitor (TFM) .....	40
3.4 Beschreibung der Analysemethoden .....	41
3.4.1 Analyse des Perfusionssignals mittels PORH- Test .....	41

3.4.2	Spektralanalyse des LDF- Signals .....	43
3.4.3	Herzratenvariabilität .....	44
3.4.4	Baroreflexsensitivität .....	49
3.5	Statistische Berechnungen .....	50
4	Ergebnisse .....	52
4.1	Parameter des autonomen Nervensystems .....	52
4.1.1	Kardiale Parameter .....	52
4.1.2	Baroreflexsensitivität .....	56
4.1.3	Korrelation der autonomen Parameter mit der Psychopathologie .....	56
4.2	Parameter der Mikrozirkulation .....	57
4.2.1	Untersuchungsergebnisse des PORH- Tests .....	58
4.2.2	Untersuchungsergebnisse der Spektralanalyse .....	63
4.2.3	Korrelation der Parameter der Mikrozirkulation mit der .....	67
	Psychopathologie .....	67
5	Diskussion .....	68
5.1	Endotheliale Dysfunktion – Hyperämische Antwort im PORH- Test .....	68
5.1.1	Veränderungen während der akuten Psychose .....	68
5.1.2	Der Einfluss der antipsychotischen Medikation auf die PORH .....	71
5.1.3	Spektralanalyse des LDF- Signals .....	74
5.2	Autonome Dysfunktion – Veränderungen der autonomen Parameter .....	75
5.2.1	Veränderungen der kardialen Parameter im akuten Krankheitsstadium der Schizophrenie und unter antipsychotischer Medikation .....	75
5.2.2	Veränderungen der Baroreflexsensitivität im akuten Krankheitsstadium der Schizophrenie und unter antipsychotischer Medikation .....	80
5.3	Bedeutung der Ergebnisse .....	81
5.4	Limitationen der Studie .....	81
5.5	Ausblick .....	82
6	Schlussfolgerungen .....	84
7	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	85
8	Anhang .....	86
8.1	Erhebungsmaterialien .....	86
8.1.1	Erhebungsbogen der PANNS .....	86
8.1.2	Erhebungsbogen der SANS .....	88
8.1.3	Erhebungsbogen der SAPS .....	89

8.2	Lebenslauf .....	90
8.3	Ehrenwörtliche Erklärung .....	91
8.4	Danksagung .....	92

## Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
ACh	Acetylcholin
ANOVA	univariate Varianzanalyse
ANS	autonomes Nervensystem
AU	<i>arbitrary perfusions units</i>
AUC	<i>area under the curve</i>
AV- Knoten	Atrioventrikularknoten
BP	<i>blood pressure/</i> Blutdruck
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BRS	Baroreflexsensitivität
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 4. Version</i>
ED	Endotheliale Dysfunktion
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid- Synthase
EPMS	Extrapyramidal- motorische Störungen
ET	Endothelin
FFT	Fast Fourier Transformation
FMD	Flow- mediated Vasodilatation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSU	Friedrich- Schiller- Universität
GABA	Gamma- Amino- Butter- Acid/Säure
H <sup>+</sup>	Wasserstoffionen
Hb	Hämoglobin
Hc	Kompressionsentropie
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HR	<i>heart rate</i>

HF	<i>high frequency</i>
HF <sub>n</sub>	<i>high frequency normalized units</i>
HRV	Herzratenvariabilität
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICD – 10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 2016</i>
IP <sub>3</sub>	Inositoltriphosphat
JSD	<i>joint symbol dynamic/</i> Symbolische Dynamik
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDF	<i>Laser- Doppler- Flowmetry (flow measurement)</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LF	<i>low frequency</i>
LF <sub>n</sub>	<i>low frequency normalized units</i>
L-NAME	NG-Nitro-L-Arginin-Methyl Ester
L-NMMA	NG-Monomethyl L-Arginin
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MANOVA	multivariate Analyse
Mm	Musculi
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MSNA	<i>muscle sympathetic nerve activity</i> (sympathische Nervenaktivität)
n	Anzahl
N.	Nervus
n.s.	nicht signifikant
NO	Stickstoffmonoxid
NF-κB	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer</i>
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
O2C	Oxygen to See der LEA Medizintechnik GmbH
p	<i>probability</i> (Wahrscheinlichkeit)
PAF	<i>platelet activating factor</i>
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
PGI <sub>2</sub>	Prostazyklin

pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PORH	<i>post- occlusive reactive hyperemia</i>
PP	<i>pulse pressure</i>
QT-Zeit	Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle im EKG
RMSSD	<i>Root Mean Squared of Successive Differences</i>
ROS	freie Sauerstoffradikale
RRI	RR-Intervall, zeitliches Intervall zwischen zwei R- Zacken im EKG
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SAPS	<i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms</i>
sBP	systolischer Blutdruck
SDNN	<i>standard deviation of normal-to-normal- RR- intervals</i>
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
STFT	<i>Short Time Fourier- Transformation</i>
TFM	Task Force ® Monitor der Firma CNSystems
Tp	<i>Time to peak</i>
TPR	<i>total peripheral resistance</i> (Totaler peripherer Widerstand)
TPS	<i>Tissue Photo Spectrometry/</i> Gewebe- Photospektrometrie
VLF	<i>very low frequency</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem



## Zusammenfassung

Antipsychotika sind psychotrope Substanzen und bewirken eine zügige Verbesserung der psychotischen Symptome, wie Wahn, Halluzinationen und Denkzerfahrenheit. Aufgrund dieses Effekts stellt die Behandlung mit Antipsychotika die leitliniengerechte Therapie bei der paranoiden Schizophrenie dar. Die unerwünschten Wirkungen sind abhängig von der Substanzklasse. Von besonderem Interesse ist dabei der Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten.

Schizophrene Patienten haben im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ein 2- bis 3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko, welches sich nicht allein durch eine erhöhte Suizidrate erklären lässt. In verschiedenen Studien konnten bereits zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsexazerbation einzelne Faktoren des metabolischen Syndroms nachgewiesen werden. Außerdem waren sowohl eine endotheliale Dysfunktion als auch eine Fehlregulation des autonomen Nervensystems mit Überwiegen der sympathischen Aktivität während der akuten Psychose nachweisbar, als noch keine Antipsychotikatherapie erfolgte.

Die Endotheliale Dysfunktion gilt als frühzeitiger prognostischer Marker zur kardiovaskulären Risikostratifizierung und kann mittels PORH- Test durch das nicht-invasive Verfahren der Laser- Doppler- Flowmetry untersucht werden. Nach einer 3-minütigen Ischämiephase durch suprasystolische Kompression der A. brachialis kommt es in den distalen Gebieten zu einer reaktiven Hyperämie. Die Analyse der Perfusionskurve (PORH) anhand definierter Parameter sowie die Spektralanalyse des LDF- Signals erlauben Rückschlüsse auf die Endothelfunktion. Bereits in mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die PORH Informationen über die Veränderungen der Mikrozirkulation gibt und als sensibler Indikator für die Entstehung der Arteriosklerose gilt.

Zur Untersuchung der Wirkung des autonomen Nervensystems auf die Herz-Kreislauf- Funktion eignen sich die Herzratenvariabilität und die Baroreflexsensitivität. Dabei stehen eine Verringerung der HRV oder BRS für eine reduzierte parasympathische Modulation und gelten als Risikofaktoren für arrhythmiebedingte kardiale Ereignisse.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der antipsychotischen Medikation auf die bereits bekannten Veränderungen zu untersuchen. Um eine optimale Vergleichsgrundlage zu

schaffen, erfolgten die Untersuchungen an der gleichen Patientengruppe (n = 20) zu zwei verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung. Die 1. Messung wurde zum Zeitpunkt der akuten Psychose durchgeführt, als keine Antipsychotikatherapie bestand. Die Untersuchung wurde nach 7 Tagen (2. Messung), in denen eine regelmäßige neuroleptische Medikation erfolgte, wiederholt. Die Wahl der Medikation erfolgte durch die Fachärzte/innen für Psychiatrie der FSU Jena und wurde auf den aktuellen Symptomenkomplex des jeweiligen Patienten abgestimmt. 7 Patienten erhielten Olanzapin, 7 Quetiapin, 3 Patienten wurden mit Risperidon, 2 mit Haloperidol und einer mit Amisulpirid behandelt. Die Ergebnisse wurden mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Während der akuten Psychose (1. Messung) zeigte sich anhand der erhobenen Parameter des PORH- Tests (Tp, Peak, Index) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikant verringerte reaktive Hyperämie. Hierdurch lässt sich eine endotheliale Dysfunktion in dieser Krankheitsphase ableiten. Außerdem waren die Parameter der HRV (RMSSD, SDNN, Hc) und die der BRS (tslope, bslope) ebenfalls signifikant verringert, wodurch die Dysregulation des autonomen Nervensystems verdeutlicht werden kann.

Unter der antipsychotischen Therapie (2. Messung) verbesserte sich die reaktive Hyperämie (Tp, Peak, Index) signifikant im Vergleich zur 1. Messung. Daraus lässt sich auf eine verbesserte Endothelfunktion unter Medikation schließen. Hinsichtlich der BRS und HRV waren keine Veränderungen innerhalb der Patientengruppe erkennbar. Die bestehende endotheliale Dysfunktion der Patienten scheint sich unter der Therapie mit o.g. Antipsychotika zu verbessern. Hingegen scheint die antipsychotische Medikation zu keiner signifikanten Veränderung der bestehenden autonomen Dysregulation zu führen.

Die Vermutung, dass die kurzfristige Therapie mit o.g. Antipsychotika eine Zunahme des kardiovaskulären Risikos bewirkt, kann im Hinblick auf die erzielten Ergebnisse nicht bestätigt werden. Möglicherweise tragen die Antipsychotika jedoch über metabolische Langzeitfolgen, wie Gewichtszunahme, Dyslipidämie und Insulinresistenz zu dem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil der schizophrenen Patienten bei.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung zum Thema**

Die paranoide Schizophrenie ist eine psychische Erkrankung, welche durch vielschichtige Beeinträchtigungen des Denkens, der Wahrnehmung und des Erlebens gekennzeichnet ist. So komplex wie die Symptomatik sind auch die Ätiopathogenese, die Therapie und die Prognose der Erkrankung, wobei letztere durch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beeinträchtigt ist (Curkendall et al. 2004).

Schizophrene Patienten haben ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko, welches zu einer um circa 20% reduzierten Lebenserwartung im Vergleich zur Gesamtbevölkerung führt (Brown et al. 2000). Die hohe Sterblichkeitsrate konnte bisher trotz verbesserter psychiatrischer Therapiemöglichkeiten nicht verringert werden (Saha et al. 2007, Hewer 2010). Dies liegt zum einen an der erhöhten Suizidrate der schizophrenen Patienten (Inskip et al. 1998, Hennekens et al. 2005) und zum anderen an einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, wie Myokardinfarkte, Arrhythmien oder Schlaganfälle (Curkendall et al. 2004). Komplizierend kommt hinzu, dass die entsprechenden Symptome durch die Patienten oft fehlgedeutet und keine medizinischen Maßnahmen in Anspruch genommen werden (Wobrock et al. 2004).

Als Hauptrisikofaktoren für die koronare Herzerkrankung (KHK) durch Entstehung von Arteriosklerose gelten die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, erhöhtes LDL- Cholesterin und Nikotinabusus (Hennekens et al. 2005). Einzelne Faktoren des metabolischen Syndroms konnten bei schizophrenen Patienten bereits zum Erkrankungsbeginn nachgewiesen werden, als noch keine antipsychotische Medikation eingesetzt wurde (Correll et al. 2014, Enez Darcin et al. 2015). Die Prävalenz für das metabolische Syndrom ist circa zweifach höher als in der Allgemeinbevölkerung (Holt et al. 2004, McEvoy et al. 2005). Sowohl eine genetische Prädisposition als auch der ungesunde Lebensstil, geprägt von Substanzabusus und Fehlernährung, scheinen hierfür verantwortlich zu sein (McCreadie 2003, Procyshyn et al. 2004). Jedoch verstarben junge schizophrene Patienten auch durch einen plötzlichen Herztod, wobei keine manifeste Arteriosklerose nachgewiesen werden konnte. Dies zeigt, dass sich durch die beschriebenen Faktoren allein das erhöhte kardiovaskuläre Risiko nicht erklären lässt (Ruschena et al. 1998).

Eine weitere Komponente mit einem erheblichen Einfluss auf die Herz- Kreislauf-Funktion ist die Imbalance des autonomen Nervensystems (Hick und Hick 2000). Bereits in der akuten Psychose, ohne Beeinflussung durch die antipsychotische Medikation, können ein reduzierter Parasympathikotonus und ein erhöhter Sympathikuseinfluss nachgewiesen werden (Chang et al. 2013). So haben Patienten in der akuten Psychose eine reduzierte Baroreflexsensitivität (Bär et al. 2007b) und Herzratenvariabilität (Böttger et al. 2006, Bär et al. 2007a) sowie eine erhöhte QT- Zeit-Variabilität, als Zeichen einer erhöhten sympathischen und einer verringerten parasympathischen Modulation am Herzen (Toichi et al. 1999, Bär et al. 2007c). Die Verringerung der BRS und der HRV gibt Hinweise auf eine Dysregulation des ANS und gilt als Risikofaktor für arrhythmiebedingte kardiale Ereignisse nach Myokardinfarkt (La Rovere et al. 2001) oder bei chronischer Herzinsuffizienz (Wolf et al. 1978, Buccelletti et al. 2009, Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Auch für andere Krankheitsbilder, wie Diabetes mellitus (Kudat et al. 2006), akutes Alkoholentzugssyndrom (Bär et al. 2006c) oder arterielle Hypertonie wurden sie untersucht und nachgewiesen. Die QT- Zeit- Variabilität reflektiert die kardiale Labilität in der Repolarisationsphase und geht ebenfalls mit dem Risiko für höhergradige Herzrhythmusstörungen einher (Haigney et al. 2004, Furukawa et al. 2006).

Ein Baustein zur Untersuchung der Arterioskleroseentstehung und des ANS ist die Endothelfunktion. Mittels Laser- Doppler- Flowmetry konnte bei Erkrankungen mit nachgewiesener Risikoerhöhung für Arteriosklerose und KHK, wie Diabetes mellitus (Johnstone et al. 1993), arterielle Hypertonie (Panza et al. 1990) oder Adipositas die endotheliale Dysfunktion als wichtiger und frühzeitiger Parameter zur Risikostratifizierung herausgearbeitet werden (Bonetti et al. 2003). Sie gilt als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, wie Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod (Drexler und Landmesser 2003, Lerman und Zeiher 2005). Bei der ED ist das sensible Gleichgewicht beeinträchtigt, weshalb Störungen der Gefäßweitenregulation, erhöhte Thrombozytenaggregation, Thrombose, verschlechterte Koagulation und letztlich Atherosklerose (Verma and Anderson 2002) entstehen.

Zur Untersuchung der ED ist die LDF als reproduzierbares, nicht- invasives, ultraschallgestütztes Verfahren etabliert (Ghazanfari et al. 2002, Corretti et al. 2002). Entscheidend ist dabei, dass die Funktionalität peripherer Endothelzellen für alle

anderen Kapillarbetten, auch die des Herzmuskels oder der Nieren, repräsentativ ist (Gustafsson 1993, Kvandal et al. 2003, Seeck et al. 2011). Gebräuchlich ist der PORH-Test. Nach einem Ischämieereiz kommt es, durch Freisetzung unterschiedlicher Mediatoren am Endothel, zur Vasodilatation und somit zur Phase der Hyperämie (Kelm 2002). Der Blutflussverlauf lässt sich in verschiedene Parameter aufschlüsseln, wodurch die indirekte Beurteilung der Endothelfunktion möglich ist. Die rhythmische Kontraktion und Dilatation der Gefäße (Vasomotion) kann auch als periodische Oszillation des Gefäßdurchmessers wahrgenommen und mittels Spektralanalyse in verschiedene Frequenzbereiche aufgeteilt werden. Diese stehen wiederum für die unterschiedlichen Einflüsse auf die Endothelfunktion (Stefanovska und Krošelj 1997). Die Vasomotion spielt unter anderem eine wichtige Rolle für das Verhältnis zwischen Filtration und Reabsorption im Kapillarnetz (Rossi et al. 2008).

Bei schizophrenen Patienten in der akuten Psychose wurde die endotheliale Dysfunktion mittels LDF nachgewiesen (Israel et al. 2011).

Durch ihren häufigen Einsatz bei schizophrenen Erkrankungsformen rücken die Antipsychotika und deren (Neben-) Wirkungen immer mehr in den Fokus der Untersuchungen. Dabei wird angenommen, dass sie zu einer weiteren kardiovaskulären Risikoerhöhung führen (Ray et al. 2009). Jedoch müssen die klassischen Neuroleptika, wie Haloperidol, von den atypischen Neuroleptika, wie Olanzapin oder Quetiapin, aufgrund ihrer Wirkweise und dem Nebenwirkungsprofil unterschieden werden. Vor allem Neuroleptika der 2. Generation (atypische Neuroleptika) führen zur Verstärkung der Gewichtszunahme, Dyslipidämie und Insulinresistenz und steigern somit das bereits vorhandene kardiovaskuläre Risikoprofil (Hennekens et al. 2005).

Schwer zu beurteilen bleibt allerdings der Einfluss der Antipsychotika auf das kardiovaskuläre Risiko schizophrener Patienten. Entsprechende Übersichtsarbeiten beziehen sich meist auf die Gesamtpopulation und weisen ein erhöhtes Risiko durch die neuroleptische Medikation für einen Myokardinfarkt nach (Barbui et al. 2017). Im Widerspruch dazu konnte bei einer Untersuchungsgruppe, bestehend aus schizophrenen Patienten, keine weitere Risikoerhöhung durch die Therapie mit Antipsychotika für zerebro- oder kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden (Jerrell und McIntyre, 2007).

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, welchen Einfluss die neuroleptische Medikation auf das ANS ausübt und ob es zu einer weiteren Verschlechterung der ED kommt. Deshalb erfolgten die Untersuchungen an der Patientengruppe zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Zuerst während der akuten Psychose, als die Patienten keinerlei antipsychotische Medikation einnahmen, und ein zweites Mal nach mindestens 7 Tagen regelmäßiger Einnahme von Antipsychotika. Die Ergebnisse wurden mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen, welche hinsichtlich Alter, BMI und Rauchverhalten an die Patientengruppe angepasst war. Das Hauptaugenmerk galt dabei der Veränderung der ED unter Medikation, da der Einfluss der Antipsychotika auf die HRV und die BRS bereits durch Studien untersucht wurde (Mujica-Parodi et al. 2005, Hempel et al. 2009, Wang et al. 2014). Ein derartiger Versuchsaufbau mit Wiederholungsmessung derselben Patienten war bisher einzigartig.

## **1.2 Die schizophrene Erkrankung**

### **1.2.1 Terminologie**

Der Begriff „Schizophrenie“ entstand aus dem altgriechischen Verb σκίζειν (schizein) - „spalten“ und dem Substantiv φρήν (phren) – „Zwerchfell“. Das Zwerchfell galt in der Antike als Sitz der Seele und des Verstandes. Geprägt wurde der Ausdruck im Jahre 1911 vom schweizerischen Psychiater Paul Eugen Bleuler (Pfeifer 2003).

Das zugehörige Krankheitsbild wurde bis dahin unter der Diagnose „Dementia praecox“ (vorzeitige Demenz) von Emil Kraepelin geführt, welche allerdings einen kontinuierlichen und dauerhaften, wenn auch phasenhaften, Verfall der Geistesfunktionen annehmen ließ. Der durch die Begriffsänderung vollzogene Wandel im Verständnis dieser Störung wies auf eine Sperrung des Denkens und Fühlens hin. Außerdem wurden soziale und emotionale Aspekte der Erkrankung einbezogen (Scharfetter 1990).

### **1.2.2 Epidemiologie**

Das Krankheitsbild der Schizophrenie kommt häufig vor. Es wird davon ausgegangen, dass die Lebenszeitprävalenz, also das Risiko einer Person im Laufe ihres Lebens an Schizophrenie zu erkranken, mindestens 1% beträgt. Ungefähr 30% der Erkrankten, 0,3% der Bevölkerung, befinden sich in ärztlicher Behandlung (Frank 2000). Es gibt keine Geschlechtsbevorzugung, allerdings erkranken Männer durchschnittlich ungefähr 5 Jahre eher als Frauen (Erkrankungsgipfel Männer 20. bis 25. Lebensjahr, Erkrankungsgipfel Frauen 25. bis 30. Lebensjahr). Bis zum Alter von 60 Jahren erreicht die kumulative Inzidenz für beide Geschlechter den gleichen Endwert (Häfner 2000).

Schizophrene Patienten haben eine niedrigere Lebenserwartung, die in einer erhöhten Rate an Suiziden und Unfällen mit Todesfolge, aber auch in einer erhöhten Rate an körperlichen, vor allem kardiovaskulären und respiratorischen Erkrankungen begründet liegt (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN 2005).

### **1.2.3 Ätiopathogenese**

Die Entstehung der Schizophrenie kann am besten durch das „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ beschrieben werden (siehe Abbildung 1), welches erstmalig von Zubin und Spring (1977) beschrieben wurde. Es unterstreicht die multifaktorielle Genese, wobei neben genetischen Komponenten, Hirnentwicklungsstörungen und pathobiochemischen Veränderungen, auch psychodynamische und entwicklungspsychologische Einflüsse in die Krankheitsentstehung einbezogen werden. Vulnerabilität steht für die Disposition an einer Schizophrenie zu erkranken. Die auslösenden Ursachen bestehend aus genetischen oder nicht- genetischen Einflüssen, wie Geburtskomplikationen, Umfeld-/ Umwelteinflüssen, belastende Lebensereignisse, high expressed emotions oder Substanzabusus, gelten als Stressoren, welche zur Krankheit führen können (Häfner 2000). Besitzt das Individuum jedoch effektive Bewältigungsmechanismen (Coping), können die Stressoren kompensiert werden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN 2005). Hierdurch lässt sich erklären, dass nur einige Personen, welche potentiell krankheitsverursachenden Einflüssen ausgesetzt sind, erkranken, während die meisten Personen unter ähnlichen Einflüssen gesund bleiben.

Dabei ist wichtig, dass kein alleiniger auslösender Einzelfaktor existiert, sondern dass die Faktoren zusammenwirken und durch die individuelle Vulnerabilität eine Grundlage geschaffen wird. Auch der weitere Krankheitsverlauf wird von Umweltbedingungen beeinflusst (Häfner 2000).

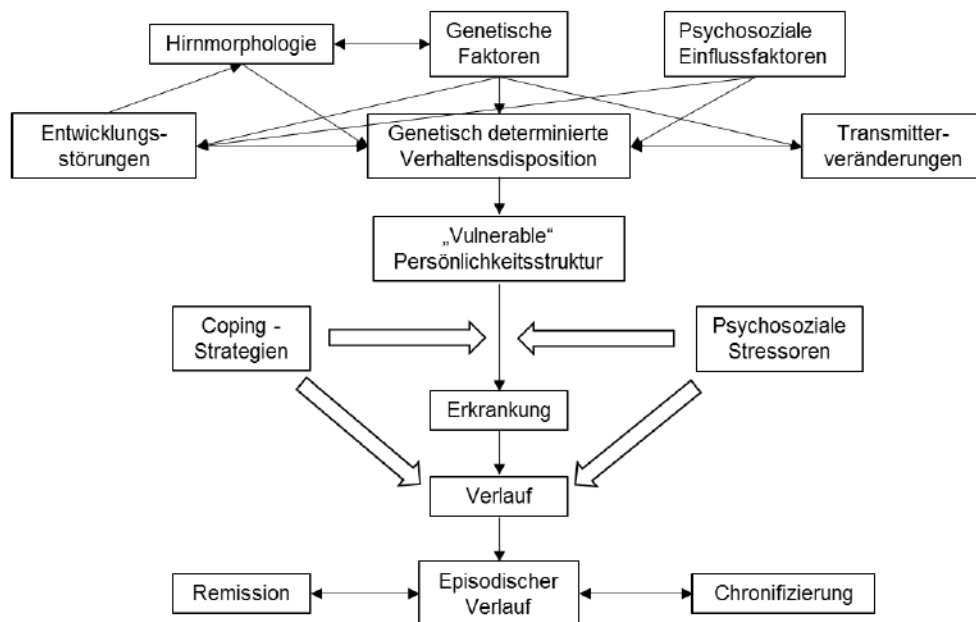


Abbildung 1: Vulnerabilitäts- Stress- Coping- Modell, modifiziert nach Nuechterlein 1987

## Genetik

Hereditäre Faktoren spielen eine gesicherte Rolle in der Entstehung der Schizophrenie. Das Risiko an Schizophrenie zu erkranken, steigt mit dem Verwandtschaftsgrad zu einer schizophrenen Person (Kendler et al. 1993). So finden sich unter Verwandten schizophrener Patienten mehr Schizophrene als in der Durchschnittsbevölkerung. Untersuchungen der Konkordanzraten monozygoter und dizygoter Zwillinge haben eine Heritabilität von 50- 80% ergeben (Gottesmann et al. 1987, Sullivan et al. 2003). Die erhöhte Konkordanz bei eineiigen Zwillingen weist auf einen Erbfaktor hin. Da aber keine vollständige Konkordanz vorliegt, erscheint eine ausschließliche Erbllichkeit unwahrscheinlich. Es wird eine multifaktorielle polygenetische Vererbung angenommen, wodurch die große Variationsbreite schizophrener Zustandsbilder und Verläufe am ehesten erklärt werden können (Frank



2000, Tandon et al. 2008). Dennoch scheint die genetische Komponente den wichtigsten Einzelfaktor zu spielen.

Die ausführliche Analyse von Risikogenen der Schizophrenie weist auf eine mögliche Entstehung der Erkrankung durch eine Reifestörung der Synapsen in der Pubertät hin. Diese führt zu einem zu starken „Beschneiden“ der Synapsen in der späten Entwicklungsphase des Gehirns mit Auslösung der Psychose (Sekar et al. 2016).

### ***Neuroanatomie (Morphologische Unterschiede)***

Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben schizophrene Menschen ein verringertes Gehirnvolumen. Dies wurde bereits 1927 durch Jacobi und Winkler beschrieben (Jacobi und Winkler 1927) und gegenwärtig in über 200 CT- und MRT- Studien bestätigt (Leucht et al. 2009). Dies hängt mit einer Erweiterung der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels zusammen (Harrison 1999). Die Gehirnvolumenverminderung konnte im Temporallappen, im Hippocampus, der Amygdala, dem superioren temporalen Gyrus, im präfrontalen Cortex, dem Thalamus, im anterioren Gyrus cinguli, im Corpus callosum und im Gyrus parahippocampalis beobachtet werden (Woodruff et al. 1997, Lawrie und Abukmeil 1998, Konick und Friedman 2001, Baiano et al. 2007, Leucht et al. 2009). Die bei Gesunden vorliegende Asymmetrie links > rechts wird hierdurch verändert (Crow et al. 1989, Pearlson et al. 1997). Allerdings ist dieses Phänomen nicht spezifisch für die Schizophrenie und findet sich sowohl bei nahen Verwandten der Schizophrenen als auch bei Patienten mit affektiven Störungen. Durch funktionelle Untersuchungen mittels PET konnte ein reduzierter Glukosemetabolismus im Frontalhirn nachgewiesen werden, wodurch der Begriff der zerebralen Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten geprägt wurde (Buchsbaum 1990, Leucht et al. 2009). Die Dysfunktion im Präfrontalhirn reflektiert die Defizite im Arbeitsgedächtnis und weitere kognitive Defizite bei Schizophrenie (Senkowski und Gallinat 2015). Die Dichte der grauen Substanz, vor allem im medialen Temporallappen und im superioren temporalen Gyrus, ist ausgeprägter reduziert als die der weißen Substanz (Hippius 2004). Interessant dabei ist, dass das Volumen der grauen Substanz mit der kognitiven Leistung also Abstraktionsvermögen, Aufmerksamkeit, verbalem und räumlichem Gedächtnis, letztlich mit der Intelligenz eines Individuums zusammenhängt (Gur et al. 1999). In der weißen Substanz scheint weniger eine Volumenverringerung, sondern eher eine mikrostrukturelle

Verminderung der Faserdichte vorzuliegen (Lim et al. 1999, Casoli et al. 2015), welche mit den Positivsymptomen korreliert (Oestreich et al. 2016).

Eine Gliose, die als unspezifische neuropathologische Reaktion auf verschiedene neurologische Erkrankungen auftritt, konnte im Zusammenhang mit der Schizophrenie ausgeschlossen werden (Deicken et al. 2000, Falkai et al. 2001). Diese Tatsache gilt als indirekter Hinweis auf eine embryonale Schädigung des Gehirns. Neuere Untersuchungen zeigen, dass beim Krankheitsbild der Schizophrenie sowohl Hinweise auf Entwicklungsstörungen als auch Hinweise auf eine progrediente Entwicklung vorliegen. Die progredienten Volumenänderungen sind jedoch nicht immer durch einfache Neuronenverluste bedingt, sondern es existieren weitere pathologische Prozesse. Dadurch wird die dynamische Komponente des Krankheitsbilds verdeutlicht (Braus 2005).

Antipsychotika haben möglicherweise einen entscheidenden Einfluss auf die Hirnmasse. Bereits wenige Stunden nach Einmalgabe von Haloperidol konnte mittels fMRT eine Verringerung des Hirnvolumens nachgewiesen werden, welche im weiteren Verlauf wieder regredient war (Maxmen 2010). In histologischen Untersuchungen zeigten sich unterschiedliche Strukturveränderungen durch Typika und Atypika (Arango et al. 2003), wobei die chronische Therapie mit Haloperidol und Olanzapin zu verschiedenen Veränderungen des Hippocampus führten, ohne dessen Volumen zu verringern (Crum et al. 2016).

Schlussendlich kann laut eines aktuellen systematischen Reviews keine eindeutige Aussage zur Beeinflussung der Hirnmasse durch Antipsychotika getroffen werden, da die Gehirnveränderungen auch zum physiologischen Krankheitsverlauf der Schizophrenie gehören. Generell gilt aber die Empfehlung, die Dosis der Antipsychotika möglichst gering zu wählen (Aderhold et al. 2015).

### **Neurotransmitter**

Seit der Entdeckung der Neuroleptika entstanden verschiedene Hypothesen zum zerebralen Transmitterstoffwechsel im Rahmen der schizophrenen Erkrankung. Als grundlegend gilt die Dopamin- Hypothese von Carlsson (Carlsson und Lindquist 1963), welche auf der Wirkung der D2- Rezeptorblockade durch Chlorpromazin und Haloperidol beruht und eine prä- und postsynaptische Regulationsstörung des Dopaminstoffwechsels postuliert. Die überarbeitete Dopaminhypothese beschreibt die

dopaminerge Hyperaktivität in limbischen Hirnarealen, dem Belohnungssystem (Striatum, Temporallappen, Hippocampus, Corpus amygdaloideum, Ares tegmentalis ventralis), sowie eine präfrontale Hypoaktivität (Weinberger et al. 1986, Walter et al. 2009). Insbesondere scheint die Amphetamin- induzierte Dopaminfreisetzung des Hippocampus überaktiviert zu sein (Laruelle und Abi-Dargham 1999, Grace 2012) und korreliert mit dem Bild der Psychose (Silbersweig et al. 1995). Möglicherweise ist bei schizophrenen Patienten die Grundausschüttung von Dopamin verringert, aber die Reaktion auf Stimuli, wie beispielsweise Stress, überschießend (Laruelle et al. 1996, Grace 2000).

Defizite der Dopaminhypothese zeigen sich unter anderem im Wirkprinzip des atypischen Neuroleptikums Clozapin, welches lediglich als schwacher D2- Antagonist wirkt und dennoch eine effektive antipsychotische Wirkung entfaltet. Dies scheint sowohl durch Dopamin, als auch durch dessen Interaktion mit anderen Transmittersystemen, wie Glutamat, GABA, Serotonin und Acetylcholin, begründet zu sein (Brisch et al. 2014).

Da im Liquor schizophrener Patienten eine verminderte Glutamat- Konzentration gefunden wurde, wird seit den 1980er Jahren die Glutamat- Hypothese als zusätzliches Erklärungsmodell herangezogen (Kim et al. 1980). Glutamat gilt als wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter, wohingegen der non- kompetitive Glutamatrezeptor- Antagonist Phencyclidin psychotrope Effekte auslöst. Es wird eine Unterfunktion der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- Rezeptoren angenommen, wodurch die Negativsymptomatik und kognitive Einschränkungen erklärt werden können (Coyle 2006). Die genauen Zusammenhänge sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt, jedoch gibt es Hinweise, dass Glutamat- Agonisten einen Effekt auf D(2)high- Rezeptoren ausüben (Seeman 2008).

Des Weiteren lassen die therapeutischen Effekte der Serotonin- Antagonisten Clozapin oder Risperidon eine Veränderung des serotonergen (5-HT<sub>2</sub>) Systems annehmen, wobei Serotonin wahrscheinlich einen maßgeblichen Einfluss auf die kognitiven Defizite bei der Schizophrenie ausübt (Meneses 2014).

Andere Untersuchungen entdeckten reduzierte Konzentrationen von GABA im präfrontalen Cortex und außerdem eine Up- Regulation von GABA- Rezeptoren, die als Kompensationsphänomen verstanden werden können (Jarskog et al. 2007). Diese Veränderungen erscheinen krankheitsspezifisch und könnten die neuronalen und kognitiven Störungen erklären (Gonzalez-Burgos und Lewis 2008). Auch das

Proteohormon Oxytocin, welches eine wichtige Rolle für das Sozialverhalten und die Mutter- Kind- Bindung besitzt, wird speziell für therapeutische Ansätze psychiatrischer Erkrankungen diskutiert (Meyer- Lindenberg et al. 2011). Bisher konnten allerdings keine eindeutigen Ergebnisse publiziert werden (Heringa et al. 2015).

Aufgrund der Vielfalt der Erklärungsansätze wird deutlich, dass der Schizophrenie wahrscheinlich eine Dysbalance mehrerer Transmittersysteme zugrunde liegt (Leucht et al. 2009).

### ***Einflüsse während der Schwangerschaft***

In der pränatalen Periode gelten mütterliche Viruserkrankungen und Mangelernährung während des ersten und frühen zweiten Trimenons als Risikofaktoren für eine gestörte Zytoarchitektur des Neokortex und somit für eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung einer Schizophrenie (Penner und Brown 2007, Meyer et al. 2007). So sind Symptome, welche auf eine Plazentainsuffizienz während der Schwangerschaft hindeuten, wie Blutungen oder geringes Geburtsgewicht, mit einem erhöhten Risiko für eine Schizophrenie assoziiert (Hultman et al. 1997, Hultman et al. 1999). Wahrscheinlich übt ein erhöhter maternaler Spiegel an anti- inflammatorischen Zytokinen eine protektive Wirkung aus (Allswede et al. 2016). Dagegen wird die verbreitete Geburtseinleitung mittels Oxytocin kontrovers diskutiert, sie soll einen entscheidenden Einfluss auf die psychische Entwicklung des Kindes ausüben und das Risiko für eine spätere psychiatrische Erkrankung erhöhen (Plothe 2009, Johnson 2009, Freedman et al. 2015). Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft und einer schizophrenen Erkrankung des Kindes gefunden werden (Niemelä et al. 2016).

### **1.2.4 Psychopathologie und Symptomklassifikation**

Die Symptome der Schizophrenie sind facettenreich. Heutzutage nutzt man die Einteilung in Positiv- und Negativsymptome. Als Positivsymptome bezeichnet man jene Krankheitserscheinungen, die dem gesunden (normalen) Erleben etwas Neues hinzufügen, wie Halluzinationen, Wahnerleben, Ich- Störungen, Denkstörungen und bizarres bzw. desorganisiertes Verhalten. Sie dominieren vor allem die akute Phase der Schizophrenie. Ihnen stehen die bei der chronischen Schizophrenie häufiger auftretenden Negativsymptome gegenüber, die als Defizit an Erleben und Empfinden

verstanden werden. Dazu gehören Alogie, Apathie, Affektverflachung, Anhedonie, Aufmerksamkeitsstörungen und sozialer Rückzug (Frank 2000).

Des Weiteren konnten Störungen der vegetativen Funktionen beobachtet werden. Diese äußern sich durch Episoden von Tachy- bzw. Bradykardie, umschriebene Vasokonstriktionen und -dilatationen, Hypo- und Hypersalivation, Obstipation und Diarrhoe, Polyurie und Oligurie, außerdem durch Veränderungen von Libido und Potenz sowie durch einen gestörten Schlaf-Wach- Rhythmus (Leucht et al. 2009).

Verschiedene standardisierte Fragebögen, wie die durch Andreasen et al. (1995) entwickelte Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) und die Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) und ebenso die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al. 1987), stehen als Klassifikationshilfen der Symptome zur Verfügung. Diese werden in Kapitel 3 und im Anhang näher erläutert.

Die unterschiedlichen Schizophrenieformen werden durch charakteristische Symptomkombinationen definiert und in den aktuellen internationalen Diagnosekriterien der ICD-10 (WHO) und der DSM-IV klassifiziert.

### 1.2.5 Diagnose

Die ICD-10 fordert für die Diagnosestellung mindestens ein Symptom der Gruppen 1 bis 4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5 bis 8 (siehe Tabelle 1).

1.	Gedankenlautwerden, -eingebug, -entzug, -ausbreitung.
2.	Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen, Wahnwahrnehmungen.
3.	Kommentierende oder dialogische Stimmen.
4.	Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn).
5.	Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität.
6.	Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss.
7.	Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor.
8.	Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt.

*Tabelle 1: Leitsymptome nach ICD-10 (aus Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN 2005. AWMF Leitlinie Schizophrenie)*

Die Symptome müssen mindestens einen Monat andauern, ansonsten ist eine akute, schizophreniforme psychotische Störung zu diagnostizieren. Als Differentialdiagnose sind alle somatischen und substanzinduzierten Störungen auszuschließen

(Klingelhöfer 2003). Auch bei ausgeprägten depressiven oder manischen Symptomen soll die Diagnose Schizophrenie nicht gestellt werden (Vgl. ICD-10).

Die ICD-10 definiert vier Hauptgruppen der Schizophrenie, die paranoide (F20.0), hebephrene (F20.1) und katatone Schizophrenie (F20.2) sowie die Schizophrenia simplex (F20.6).

Die am häufigsten diagnostizierte Form ist die paranoide Schizophrenie. Charakteristisch sind Wahnvorstellungen, häufig Verfolgungs- oder Größenwahn, und/oder Halluzinationen, die in 50% akustisch sind. Die Erkrankung kann akut oder langsam schleichend beginnen. Die Prognose bezüglich selbstständiger Lebensführung und beruflicher Leistungsfähigkeit ist eher günstig (Naber 2004, Leucht et al. 2009).

Die führenden Symptome bei der hebephrenen Form sind Affekt-, Denk- und Antriebsstörungen, die gemeinsam mit einer flachen, oft unpassenden Stimmung auftreten. Im Vergleich zu den anderen Formen tritt sie früher auf und zeigt eine ungünstigere Prognose mit Neigung zur Chronifizierung.

Die katatone Schizophrenie wird von psychomotorischen Störungen, wie Stupor, psychomotorischer Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus, Katalepsie, wächserner Biegsamkeit (*Flexibilitas cereas*), außerdem von Sprachstereotypien und Befehlsautomatie geprägt. Auch wenn die katatonen Symptome zu Erschöpfungszuständen und Mangelernährung führen können, besitzt diese Form durch das gute Ansprechen auf Neuroleptika eine eher gute Prognose (Leucht et al. 2009).

Eine ausgeprägte Negativsymptomatik kennzeichnet die Schizophrenia simplex, die schleichend beginnt und mit einer schlechten Prognose verknüpft ist. Oft können die betroffenen Personen durch autistisches, merkwürdiges Verhalten die sozialen Anforderungen nicht mehr erfüllen, die beruflichen Leistungen lassen nach und zwischenmenschliche Beziehungen sind durch den sozialen Rückzug kaum noch möglich. Sehr selten tritt eine floride psychotische Symptomatik auf (Leucht et al. 2009).

Es ist nicht immer möglich, die beschriebenen Formen klar voneinander zu trennen, da auch komplexe Residualsymptome zurückbleiben können. Diese werden durch die ICD-10 in einen undifferenzierten Typus (F20.3) und einen Residualtypus (F20.5) eingeteilt.

### 1.2.6 Therapie

Durch die vielschichtigen Symptome bedarf es eines multidimensionalen Therapieregimes. Dieses besteht aus einer Kombination von Pharmako-, Psycho- und Soziotherapie. Die Elektrokonvulsivtherapie stellt außerdem eine somatische Behandlungsmöglichkeit dar.

Die wichtigste Therapiesäule ist die Pharmakotherapie mit Antipsychotika. Ihr Einsatz ist bei jedem Patienten mit einer akuten schizophrenen Psychose indiziert (Evidenzstufe Ia) (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN 2005, Leucht et al. 2009). Sie üben eine dämpfende Wirkung auf die Positivsymptomatik aus und führen zur Abschwächung von Angst, Anspannung, motorischer Unruhe und Schlafstörungen. Für die Antipsychotika existieren verschiedene Einteilungsmöglichkeiten, nach der chemischen Struktur, nach ihrer neuroleptischen Potenz, aber auch nach der Atypizität (siehe Tabelle 2). Für die typischen Antipsychotika erfolgt die Bewertung der neuroleptischen Potenz in Bezug zur Leitsubstanz Chlorpromazin. Dabei üben hochpotente Antipsychotika gute antipsychotische, aber geringe sedierende Effekte aus, wobei sie jedoch häufiger extrapyramidal- motorische Störungen (EPMS) hervorrufen. Die niedrigpotenten Substanzen zeigen weniger antipsychotische, dafür mehr sedierende Effekte und rufen eher vegetative Nebenwirkungen hervor (Karow und Lang- Roth 2009, Benkert und Hippus 2011). Auch die atypischen Neuroleptika lassen sich dementsprechend einteilen. Sie haben eine gute antipsychotische Wirkung, bei weniger motorischen und affektiven Nebenwirkungen. Sie zeigen auch eine bessere Wirksamkeit auf die Negativsymptomatik. Die mit atypischen Antipsychotika behandelten Patienten geben außerdem an, eine höhere Lebensqualität zu empfinden (Burgis 2001).

Der bedeutendste Mechanismus für die Wirkung und Nebenwirkung der typischen Neuroleptika ist die Blockade der Dopaminrezeptoren, vor allem der D<sub>2</sub>- Rezeptoren, im limbischen System. Die Atypika besitzen zudem unterschiedlich stark hemmende Wirkungen auf cholinerge (M<sub>1-5</sub>),  $\alpha$ - adrenerge, H<sub>1</sub>- histaminerge und serotonerge (5-HT<sub>2A/B/C</sub>) Rezeptoren (Benkert und Hippus 2011).

Bezüglich ihrer Effektivität konnte bisher kein signifikanter Unterschied zwischen Typika und Atypika nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von 2014 (Samara et al. 2014) waren einige Substanzen der Referenzsubstanz Chlorpromazin im Therapieansprechen überlegen, darunter auch Clozapin und Olanzapin. In der

Behandlung der Negativsymptome und kognitiven Einschränkungen scheinen die atypischen Antipsychotika überlegen zu sein (Tandon et al. 2008). Auch scheint die Compliance der Patienten bei atypischen Antipsychotika höher zu sein, was wiederum die Effektivität verbessert (Buoli et al. 2016). So zeigten sich unter der Therapie mit Haloperidol signifikant mehr Abbruchraten aufgrund von Rezidiven oder EPMS, als unter Olanzapin, Quetiapin, Clozapin oder Aripiprazol (Bouli et al. 2016).

In der akuten Phase wird die frühestmögliche Gabe von Antipsychotika empfohlen, da hierdurch vor allem die Positivsymptome gut beherrschbar sind (Empfehlungsgrad A). Aufgrund der besseren Wirksamkeit auf die Negativsymptome und der geringeren EPMS sollten vorrangig Atypika eingesetzt werden, Empfehlungsgrad A (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN 2005). Für Clozapin besteht die klare Indikation für therapieresistente Patienten. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollte es nur unter regelmäßiger Laborkontrolle eingesetzt werden (Leucht et al. 2013, Remington et al. 2016).

Typizität	Potenz	Antipsychotikum	Handelsname	D1	D2	D3	5-HT2	M1	a1	H1
<b>Typische Anti- psychotika</b>		Chlorpromazin	Propaphenin®	+	++	+++	+++	++	+++	++
	niedrig	Promazin	Prazine®	0	+	+	+	++	+++	+++
	mittel	Sulpirid	Dogmantin®	0	+	+++	0	0	0	0
	hoch	Flupentixol	Fluanxol®	++	+++	+++	++	0	+	+
		Haloperidol	Haldol®	+	+++	+	0	0	++	0
<b>Atypische Anti- psychotika</b>		Amisulprid	Solian®	0	++	++	0	0	0	0
		Olanzapin	Zyprexa®	++	+++	+	+++	+++	+	+++
		Quetiapin	Seroquel®	+	+	+	+	0	+	++
		Risperidon	Risperdal®	0	+++	+	+++	0	++	+
		Clozapin	Leponex®	++	+	++	+++	+++	+	+++

*Tabelle 2: Beispiele einiger Antipsychotika, eingeteilt nach Typizität, antipsychotischer Potenz und ihrem Wirkprofil, modifiziert nach Benkert und Hippus (2011)*

Aufgrund der unterschiedlichen Rezeptoraffinität ergeben sich neben den erwünschten auch unerwünschte Wirkungen. Seit durch Studien eine Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse unter der Behandlung mit Antipsychotika beschrieben wurde, gilt ihnen ein besonderes Interesse (Ray et al. 2009).

Sowohl unter typischen als auch atypischen Neuroleptika kommt es zu einer Gewichtszunahme. Von den Substanzen der 2. Generation scheinen Clozapin und Olanzapin den deutlichsten Effekt zu haben (Allison et al. 1999, De Hert et al. 2006,



Correll et al. 2014). Des Weiteren bewirkt vor allem Olanzapin die Erhöhung von Blutglukose- und Blutfettspiegeln, wohingegen Risperidon oder Haloperidol hier keine Risikoerhöhung bewirken (Liebermann et al. 2005). Die Verstärkung der Faktoren für das Metabolische Syndrom durch eine Olanzapin- Langzeittherapie konnte bereits nach 6 Monaten beobachtet werden (Popović et al. 2015).

Zusammenfassend führen speziell die atypischen Antipsychotika, wie Olanzapin oder Clozapin, zu einer signifikanten Gewichtserhöhung, Dyslipidämie und Insulinresistenz (Hennekens et al. 2005). Das wiederum führt über die Ausprägung der Symptome eines metabolischen Syndroms zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Des Weiteren scheinen die Antipsychotika auch einen deutlichen Einfluss auf die Steuerung des vegetativen Nervensystems auszuüben. Die Studienlage ist nicht eindeutig, wobei es auch hier Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen zu geben scheint.

Während in einigen Studien keine signifikante Beeinflussung des ANS durch die Antipsychotika nachweisbar war (Bär et al. 2005), beobachteten andere Studien lediglich minimale Unterschiede der HRV zwischen medikamentennaiven und mit Haloperidol, Olanzapin oder Risperidon behandelten Patienten (Hempel et al. 2009). Jedoch führte die Behandlung mit Clozapin im Vergleich zu Haloperidol und Olanzapin zu einer vermehrten autonomen Dysregulation anhand der Auswertung der HRV-Daten. Durch alle drei Substanzen war eine Verlängerung des QT- Intervalls im Vergleich zu unmedizierten Patienten nachweisbar. Durch die Steigerung des Risikos für ventrikuläre Tachykardien könnte die Erhöhung des kardiovaskulären Risiko erklärt werden (Cohen et al. 2001). Haloperidol und Risperidon üben dosisabhängig einen deutlicheren Effekt auf die QT- Zeit aus, als Olanzapin oder Clozapin (Drici et al. 1998). Während Clozapin die sympathovagale Balance (LF/HF) signifikant verschlechtert, konnte dieser Effekt für Olanzapin nicht nachgewiesen werden. Dies könnte an der höheren Bindungsaffinität für den alpha(1)- adrenergen Rezeptor des Clozapin liegen (Mueck- Weymann et al. 2002).

Durch neuere Analysemethoden war es möglich, den Einfluss der Antipsychotika besser zu untersuchen. Olanzapin führte zu einer Reduktion der Herzratenkomplexität, was für eine reduzierte vagale Funktion spricht und das erhöhte Mortalitätsrisiko erklären kann. Der Effekt auf die QT- Variabilität scheint sehr gering zu sein (Bär et al. 2008).

Für das atypische Neuroleptikum Risperidon konnte in Studien sogar eine Verbesserung der sympathovagalen Balance nach 6- wöchiger Therapie (LF/HF reduziert) nachgewiesen werden (Chang et al. 2010) oder es bewirkte keine Veränderung der HRV beim Gesunden (Silke et al. 2002).

Wie bereits oben beschrieben, gibt es auch Hinweise darauf, dass Antipsychotika zu einer Hirnvolumenreduktion führen oder diese zumindest begünstigen (Arango et al. 2003, Dorph-Petersen et al. 2005, Crum et al. 2016). Doch trotz der nachweisbaren Veränderungen durch die Antipsychotika gibt es weiterhin Studien, welche keine Risikoerhöhung für beispielsweise das akute Koronarsyndrom durch die Therapie mit Antipsychotika nachweisen konnten (Jerrell und McIntyre 2007, Tiihonen et al. 2009, Kleijer et al. 2012). Hingegen postulieren Blasco- Fontecilla oder Przyklenk, dass die Therapie mit Antipsychotika durch die 5HT(2A)- bedingte Hemmung der Thrombozytenfunktion einen positiven Effekt haben könnte (Blasco-Fontecilla et al. 2010, Przyklenk et al. 2010). Denkbar wäre auch eine Reduktion des psychischen Stress durch die Antipsychotika, was wiederum das kardiovaskuläre Risiko senkt (van den Buuse 2003). Diskutiert wird außerdem, ob nicht die Langzeittherapie negative Auswirkungen hat, sondern, ob es während der Neueinstellung einer Antipsychotika-Therapie zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko kommt (Wu et al. 2015).

Die kontroversen Ergebnisse zeigen, dass zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin unklar ist, ob die Schizophrenie selbst entsprechende Veränderungen mit verbundener Risikoerhöhung begünstigt und diese durch die Antipsychotika verstärkt werden oder ob der Einfluss dieser stärker ist als bisher vermutet.

Als Augmentierungsstrategien kommen bei nicht ausreichendem Behandlungserfolg neben den Antipsychotika andere psychotrope Substanzen zum Einsatz. Tranquilizer, wie Benzodiazepine, bei Angst- und Erregungszuständen, Antidepressiva zum Abmildern der affektiven Negativsymptomatik und beispielsweise Antiparkinsonmittel bei extrapyramidalen Nebenwirkungen der Antipsychotika (Leucht et al. 2009). Eine Kombination von Antipsychotika sollte vermieden werden.

Es ist wichtig, dass die Pharmakotherapie in ein psycho- und soziotherapeutisches Gesamtkonzept eingebettet ist, damit kognitiven Funktionsdefiziten und sozialem Rückzug entgegengewirkt werden kann. Die intensive Psychoedukation ist außerdem notwendig, um Rückfallraten zu senken und die Compliance der Patienten zu fördern

(Leucht et al. 2009). Als Ultima ratio bei medikamentös schwer beherrschbaren Krankheitsbildern gilt neuerdings wieder die Elektrokonvulsionstherapie (Leucht et al. 2009).

### **1.2.7 Verlauf und Prognose**

Der Erkrankungsverlauf lässt sich in Prodromal-, aktive Erkrankungs- und Residualphase unterteilen. Die Prodromalphase geht der Erkrankung in den meisten Fällen voraus und ist vor allem durch Negativsymptome geprägt. So fallen die Patienten durch Vernachlässigung der Körperhygiene und Kleidung, durch Launenhaftigkeit, innere Unruhe, Schlafstörungen und emotionale Distanzierung auf. Diese Phase kann einige Monate bis mehrere Jahre andauern. Die aktive Erkrankungsphase beginnt meist mit der Erstmanifestation florider psychotischer Symptome wie Wahnvorstellungen oder Halluzinationen. Der Verlauf dieser Phase ist unterschiedlich, wobei man grob einen einfachen, kontinuierlichen (ca. 30%) von einem wellenförmigen (ca. 65%) Verlauf, bei dem sich psychotische Exazerbationen mit symptomärmeren Intervallen abwechseln, unterscheidet (Leucht 2007). Der Verlauf wird durch die Intensität der Erstbehandlung bestimmt, sodass seit Einführung der Antipsychotika deutlich gemilderte Verläufe auftreten. Auch wenn zu Beginn der Erkrankung keine zuverlässige Prognose möglich ist, gelten folgende Merkmale als prognostisch günstig. Ein akuter und später Krankheitsbeginn, eine gute Remission vergangener Schübe, lange Abstände zwischen den Schüben, kurze Krankheitsschübe, eine stärker ausgeprägte affektive Symptomatik, eine starke Positivsymptomatik, ein gutes initiales Ansprechen auf Antipsychotika und im sozialen Umfeld, gute soziale Kontakte, eine extrovertierte oder zylothyme Persönlichkeit mit guter Anpassungsfähigkeit, außerdem weibliches Geschlecht (Leucht et al. 2009).

Selbst nach mehreren Krankheitsschüben kann es zur vollständigen Remission oder zu einer sehr geringen Residualsymptomatik kommen, dieser Verlauf findet sich in circa einem Drittel der Fälle. Wiederum zu einem Drittel beobachtet man mittelschwere Residualzustände mit gelegentlichen Exazerbationen und in einem weiteren Drittel finden sich ausgeprägte dauerhaft vorhandene schizophrenietypische Symptome (Denkzerfahrenheit, Autismus) (Naber 2004).

## **1.3 Das autonome Nervensystem**

### **1.3.1 Anatomische Grundlagen**

Das Nervensystem der Wirbeltiere besteht aus dem somatischen und dem autonomen (vegetativen) Nervensystem (ANS). Autonomie bedeutet, dass dieses Teilsystem unabhängig von der bewussten Kontrolle funktioniert. Es reguliert „automatisch“ ablaufende innerkörperliche Vorgänge und ist nicht direkt willentlich steuerbar. Das ANS beeinflusst überlebenswichtige Funktionen wie die Atmung, das Herz-Kreislaufsystem, die Verdauung und den Stoffwechsel, die Sexualorgane, ebenso wie Drüsen und glatte Muskeln (Rohen 2001).

Es kann in 3 Anteile untergliedert werden, das sympathische und das parasympathische Nervensystem, welche als Gegenspieler fungieren, und das enterische Nervensystem, welches ein selbstständiges Regelsystem darstellt, aber ebenfalls den Einflüssen von Parasympathikus und Sympathikus unterliegt (Hugdahl 1996, Trepel 2008, Furness et al. 2014).

Den Ursprung und auch die übergeordnete Regulationsstelle des ANS bildet das ZNS. Im Unterschied zum somatischen Nervensystem erfolgt die ganglionäre Verschaltung jedoch außerhalb. Beim Sympathikus liegen die zentralen Ganglien im Nucleus intermediolateralis (Seitenhorn) des thorakolumbalen Rückenmarks (C8 – L1). Von ihnen ausgehend laufen die myelinisierten Axone der präganglionären Neurone segmentweise zum paravertebralen Grenzstrang und den unpaarigen prävertebralen Bauchganglien. Im Grenzstrang (Truncus sympathicus), einer paarig angelegten Ganglienkette beidseits der Wirbelsäule, erfolgt die Umschaltung der präganglionären auf die postganglionären Neurone. Diese versorgen unmittelbar die Endorgane des sympathischen Nervensystems und die glatte Muskulatur der verschiedenen Organe (Hick und Hick 2006, Neuhuber 2009). Der Parasympathikus entspringt zum einen dem Hirnstamm in den Hirnnervenkernen III, VII, IX und X und zum anderen dem Sakralmark (S2- S4). Die parasympathischen Ganglien befinden sich in der Nähe der Erfolgsorgane (Hick und Hick 2006). Nahezu alle inneren Organe werden durch das ANS beeinflusst (Schmidt et al. 2010).

Nicht nur die Ganglienverteilung und die Nervenleitgeschwindigkeit, sondern auch die postganglionären Transmitter unterscheiden sich. Während präganglionär bei beiden

Systemen die Erregung durch Acetylcholin (ACh) übertragen wird, geschieht dies beim postganglionären sympathischen Ganglion über Noradrenalin und beim parasympathischen Ganglion über ACh. Nur im Bereich der Schweißdrüsen, die der Kontrolle des Sympathikus unterliegen, erfolgt die postganglionäre Reizweiterleitung ebenfalls über ACh (Hick und Hick 2006).

Als übergeordnete Steuerzentrale für beide Systeme gilt der Hypothalamus, welcher im Zwischenhirn unterhalb des Thalamus und in direkter Nachbarschaft zum 3. Ventrikel lokalisiert ist. Hier kommen viele unterschiedliche Informationen zusammen, weshalb er als Verbindungsstück zwischen den verschiedenen Gehirnabschnitten und dem ANS gilt. Somit beeinflusst er entscheidend die Homöostase der Organfunktionen. Seine übergeordnete Steuerung über die *Formatio reticularis* erlaubt beispielsweise die Regulation des Herz- Kreislauf- Systems. Außerdem bestehen enge Verbindungen zum Limbischen System, wodurch Emotionen und affektives Verhalten in die körperlichen Reaktionen integriert werden können (Trepel 2008). Als klassisches Beispiel erfolgt durch die Emotion „Angst“ die Aktivierung des Sympathikus, welcher eine ergotrope, leistungssteigernde Wirkung hat und zur Steigerung der Herzfrequenz, des Schlagvolumens und des Blutdrucks, einer vermehrten Muskeldurchblutung und Schweißbildung, Hemmung der Darmmotilität, Dilatation der Bronchien und Mobilisierung der Energiereserven führt. Die Reizung parasympathischer Nerven führt hingegen zu trophotropen Reaktionen, die die Regeneration unterstützen und den Energieverbrauch senken: Abnahme der Herz- Kreislau ffunktion, Bronchialkontraktion, Steigerung der Verdauungsaktivität und Erschlaffung der Sphinkteren des gastrointestinalen Systems (Karow und Lang-Roth 2009).

Entgegen früheren Annahmen führt die Aktivierung des einen Anteils nicht zwingend zur Veränderung des anderen, sondern es können auch gekoppelte oder ungekoppelte Aktivierungsmodi vorliegen. Das ANS wird als multidimensionales System aufgefasst (Berntson et al. 1991). So können bei Angstreaktionen gleichzeitig sympathische, wie Zunahme der Herzfrequenz, und parasympathische Einflüsse, wie Zunahme der Darmmotilität, vorliegen. Im Rahmen körperlicher Anstrengung ist es außerdem möglich, dass es durch die Hemmung parasympathischer Innervation zur kurzfristigen Steigerung der Herzfrequenz kommt, ohne dass eine reziproke Sympathikusaktivierung nachweisbar ist (Hugdahl 1996).

Der afferente Schenkel wird nicht in parasympathisch und sympathisch unterteilt, da hier weder eine strukturelle noch eine funktionelle Untergliederung zu finden ist.

Auch wenn die Steuerung der inneren Organe größtenteils reflektorisch und unbewusst erfolgt, können viszerosensible Impulse ins Bewusstsein dringen (Magenschmerzen, Völlegefühl, Harndrang, u.a.) (Trepel 2008).

In der vorliegenden Studie liegt das Hauptaugenmerk auf der autonomen Regulation der Herz- Kreislauf- Funktion, weshalb im Folgenden näher darauf eingegangen wird.

### **1.3.2 Die kardiale autonome Funktion**

Die Ruheherzfrequenz eines gesunden erwachsenen Menschen liegt zwischen 60- 80 Schlägen pro Minute. Sie entsteht durch die spontane Depolarisation der Schrittmacherzellen des Sinusknotens (Hick und Hick 2006, Piper 2011).

Die Funktion des Herzens unterliegt zusätzlich der Kontrolle des ANS, wobei die Modulation der Herzfrequenz primär über den Sinusknoten vermittelt wird. Nach Umschaltung der präganglionären sympathischen Neurone in den Hals- und Brustganglien strahlen alle postganglionären Sympathikusäste in den Plexus cardiacus ein. Die parasympathischen Fasern gelangen über den N. vagus ebenfalls zum Plexus cardiacus, werden aber erst in intrakardialen Ganglien in der Herzwand umgeschaltet. Vom Plexus cardiacus ausgehend ziehen parasympathische Fasern an den Sinusknoten und den AV- Knoten, während sympathische Fasern neben Sinus- und AV- Knoten auch Vorhof- und Ventrikelmyokard sowie die Koronargefäße innervieren (Schünke et al. 2005). Der Einfluss des Sympathikus führt zu einer positiv chronotropen (Herzfrequenzsteigerung), einer positiv dromotropen (Beschleunigung der atrioventrikulären Überleitung) und einer positiv inotropen (Zunahme der systolischen Kontraktionskraft) Wirkung sowie zur Steigerung der koronaren Durchblutung. Der Parasympathikus bewirkt durch den rechten N. vagus über den Sinusknoten eine negative Chronotropie (Herzfrequenzsenkung) und durch den linken N. vagus über den AV- Knoten eine negative Dromotropie (Verlängerung der Überleitungszeit). Im Gegensatz zum Sympathikus bleiben die Herzkammern vom Parasympathikus unbeeinflusst. In verschiedenen Blockadeversuchen konnte der Einfluss beider ANS- Anteile deutlich gemacht werden. Die Sympathikusblockade erfolgt mittels Propranolol und die Vagusblockade mittels Atropin (Eckoldt 1975, Jose

und Taylor 1969, Jose 1966). Den überwiegenden Einfluss auf die Ruheherzfrequenz scheint allerdings der Parasympathikus auszuüben, da bei einer kompletten Blockade von Sympathikus und Parasympathikus eine Tachykardie auftrat, welche durch den Wegfall der dominierenden frequenzsenkenden Vaguswirkung erklärt wird (Hick und Hick 2006).

Auch bei Vorliegen der Ruheherzfrequenz sind die Abstände zwischen 2 Herzschlägen nicht genau gleich lang, sondern es existieren physiologische Schwankungen. Das zeitliche Intervall zwischen zwei R- Zacken im EKG, das RR- Intervall (RRI), variiert (siehe Abbildung 2). Dieses Phänomen heißt Herzratenvariabilität (HRV) und spiegelt ebenfalls den Einfluss des autonomen Nervensystems wider.



*Abbildung 2: Prinzip der Ermittlung der RR- Intervalle aus dem EKG als Abstandsmaß zwischen zwei R-Zacken in [ms] (aus Sammito et al. 2014)*

Die HRV ist definiert als die Menge der Herzfrequenzschwankungen um den Mittelwert der Herzfrequenz (Ravenswaaji- Arts et al. 1993) und spiegelt die permanente Anpassung der HR an die aktuellen Bedingungen wider. Einen bedeutenden Einfluss auf die HRV übt das ANS aus (Birkhofer et al. 2005). Die hochfrequenten, schnellen Impulse des Parasympathikus führen zu einer direkten, kurzfristigen und der Sympathikus zu einer langfristigen, modulierenden Wirkung auf den Sinusknoten des Herzens (Esperer et al. 2003). Die HRV ist also abhängig vom ANS und somit von den gleichen Einflussfaktoren wie dieses: Körperlage, Alter, Geschlecht, Trainingszustand (Goldsmith et al. 2000), Belastungen, Valsalva- und ähnliche Manöver, Tageszeit (zirkadiane Rhythmik) sowie Rauchen (Barutcu et al. 2005) und Medikamente, wie Atropin, Phenylephrin und  $\beta$ - Rezeptorenblocker (Esperer 1995, Malik 1996, Umetani et al. 1998).

Das Überwiegen des Parasympathikus führt zu einer erhöhten HRV, das Überwiegen des Sympathikus zu einer Verminderung der HRV. Eine hohe HRV lässt auf eine gute Adaptationsfähigkeit des ANS schließen und steht für eine bessere

Anpassungsfähigkeit des Organismus (Hottenrott 2002). Hingegen weist eine verminderte HRV auf eine Dysregulation des ANS hin.

Des Weiteren wird eine reduzierte HRV mit einem erhöhten Sympathikotonus in Zusammenhang gebracht und gibt Hinweise auf eine chronische Stressbelastung. Sie gilt als Risikofaktor für arrhythmiebedingte kardiale Ereignisse nach Myokardinfarkt, bei chronischer Herzinsuffizienz (Wolf et al. 1978, Buccelletti et al. 2009, Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996) oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF) (La Rovere et al. 1995). Doch auch ohne das Vorhandensein einer Herzerkrankung gilt eine verringerte HRV als schlechter Prognosefaktor (Stein et al. 1994, Birkhofer et al. 2005). Dies wurde bereits für verschiedene Krankheitsbilder mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, wie Diabetes mellitus (Kudat et al. 2006), akutes Alkoholentzugssyndrom (Bär et al. 2006c), arterielle Hypertonie (Havlicekova et al. 2009), thyreotoxische Krise oder die akute Psychose bei Schizophrenie (Bär et al. 2007, Böttger et al. 2006) untersucht. Auch während einer akuten systemischen Hypoxie waren ein signifikanter Anstieg der sympathischen und eine Reduktion der parasympathischen Modulation nachweisbar (Paparde et al. 2015).

Zur HRV- Analyse stehen lineare Methoden, durch Auswertungen im Zeit- und Frequenzbereich, und nicht- lineare Methoden zur Verfügung. Zur Vermeidung von Fehleinschätzungen der Bedeutung verschiedener Parameter der HRV wurden 1996 Richtlinien zur Durchführung und Interpretation von HRV-Analysen durch die „Task Force of the European Society of Cardiology“ und „The North American Society of Pacing and Electrophysiology“ festgelegt (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).

### **1.3.3 Der Barorezeptorenreflex**

Der Barorezeptorenreflex ist ein homöostatischer Mechanismus zur Regulation des Herz- Kreislauf- Systems und schnellstmöglichen Anpassung des Blutdrucks an die aktuellen Anforderungen. Dieser komplexe Kreislaufreflex unterliegt ebenfalls der Kontrolle des ANS und wird als negatives Feedback- System verstanden (Hohnloser 1999). So führt ein Blutdruckanstieg zur Minderung des peripheren Sympathikotonus und zur Zunahme kardiovagaler Aktivität, während ein Blutdruckabfall die umgekehrte



Wirkung ausübt. Diese Veränderung kann innerhalb eines Herzzyklus zur Veränderung der Herzfrequenz führen (Schmidt et al. 2010).

Den afferenten Schenkel des Reflexbogens bilden die Barorezeptoren, die hauptsächlich in der Gefäßwand des Carotissinus, Aortenbogens und der A. carotis communis lokalisiert sind. Sie werden durch Druckänderungen erregt. Die Druckveränderungen, beeinflusst von der Blutdruckamplitude und der Steilheit des systolischen Blutdruckanstiegs, sind durch viskoelastische Elemente in der Gefäßwand als Dehnungsreiz messbar. Die Barorezeptoren sind also Proportional-Differential- Fühler (Kuschinsky 2005).

Die afferente Verschaltung erfolgt über den N. glossopharyngeus, ausgehend vom Carotissinus, und den N. vagus, ausgehend vom Aortenbogen, zu den Kreislaufzentren in Medulla oblongata und Rhombenzephalon. Im Bereich des Nucleus tractus solitarii, welcher über kreislaufsteuernde Neurone verfügt, erfolgen Integration und Verarbeitung der Afferenzen aus der Peripherie und aus höher gelegenen Hirnanteilen, wie dem Hypothalamus, dem limbischen System und dem Kortex. Dadurch können emotionale, vegetative und endokrine Reaktionen in kreislaufwirksame Reflexe integriert werden (Kuschinsky 2005). Auf Ebene der kreislaufsteuernden Neurone werden die afferenten Fasern in efferente Sympathikus- und Parasympathikusaktivität umgesetzt. Die Effektoren dieser direkten nervalen Steuerung sind das Herz, dessen Frequenz und Schlagvolumen bei erhöhter Aktivität der Barorezeptoren gesenkt und bei verminderter Aktivität gesteigert wird, die Widerstandsgefäße, deren Tonus den Blutdruck und die Organdurchblutung beeinflussen, und die Kapazitätsgefäße, deren Füllungszustand den venösen Rückstrom zum Herzen beeinflussen (Kuschinsky 2005).

Zur Beurteilung des Baroreflexes wird die Baroreflexsensitivität (BRS) ermittelt. Sie berechnet sich aus der reflektorischen Änderung der HR als Antwort auf die Änderung des systolischen Blutdrucks (sBP). Ein Blutdruckanstieg führt über Parasympathikusaktivierung zur reflektorischen Bradykardie, später kommt es zur Abnahme der sympathischen Aktivität. Ein Blutdruckabfall zieht die gegensätzliche Reaktion nach sich. Auffällig ist, dass unmittelbar immer die parasympathische Reaktion erfolgt (Malberg et al. 1999). Obwohl beide Anteile des vegetativen Nervensystems zu Veränderungen der Herzfrequenz beitragen, kann die BRS zum Großteil als Ausdruck des parasympathischen Anteils, als vagale

„Reflexaktivierbarkeit“, interpretiert werden (Eckberg und Sleight 1992). Zusammenfassend ist die BRS ein Marker für die Fähigkeit des autonomen Nervensystems auf Blutdruckänderungen mit einer Veränderung der Länge des RRI zu reagieren.

Die verringerte BRS steht für eine reduzierte parasympathische Modulation und geht mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Mortalität nach Myokardinfarkt einher. Das Risiko für höhergradige Arrhythmien, wie Kammerflimmern, steigt mit abnehmender BRS (La Rovere et al. 1992). Aufgrund dieser Forschungsergebnisse kann bei definierten Patientengruppen mit reduzierter BRS die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) empfohlen werden (La Rovere 2000). Auch für andere Krankheitsbilder mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, wie die arterielle Hypertonie (Katsube et al. 1996), die chronische Phase der Chagas- Krankheit (Santos et al. 2014) oder die akute Psychose bei Schizophrenie (Bär et al. 2007b), konnte eine reduzierte BRS nachgewiesen werden. Des Weiteren konnte eine verschlechterte BRS durch Zigarettenrauchen beobachtet werden (Arosio et al. 2006), welche auf die Steigerung der sympathischen Nervenaktivität (MSNA) sowohl zentral als auch peripher zurückgeführt wird (Shinozaki et al. 2008).

Für die akute Psychose konnte gezeigt werden, dass es eine positive Korrelation zwischen der Positivsymptomatik und Inhibition der BRS gibt. Die Übererregbarkeit in der akuten Schizophrenie ist von einer verringerten vagalen Aktivität begleitet, wodurch die kardiovaskuläre Mortalität erklärt werden kann (Bär et al. 2005, Bär et al. 2007b).

## **1.4 Mikrozirkulation**

### **1.4.1 Anatomie und Physiologie**

Das Gebiet der Mikrozirkulation wird als Funktionseinheit gesehen, welche die Kapillaren mit ihren vorgeschalteten Arteriolen, den nachgeschalteten Venolen und die blind endenden Lymphgefäße umfasst (Bravermann 1997). Hier findet der Stoffaustausch zwischen dem intravasalen Kompartiment und dem Gewebe statt. Dieser erfolgt für lipidlösliche Substanzen wie zum Beispiel die Atemgase Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid per Diffusion und ist von der Kapillardurchblutung abhängig. Für wasserlösliche Stoffe existieren Transportwege durch Transportvesikel und Interzellularspalten. Generell sind für Größe und Richtung des Stoffaustauschs hydrostatische und kolloidosmotische Drücke verantwortlich (Kuschinsky 2005).

#### ***Das Endothel und die endotheliale Dysfunktion***

Endothelzellen bilden die innerste Wandschicht aller Gefäße. Durch ihre Verbindung über adherens junctions werden sie als Funktionseinheit betrachtet, weshalb in der Regel vom „Endothel“ gesprochen wird. Dieses spielt eine wichtige Rolle für die Interaktion von Leukozyten mit der Gefäßwand, für die Homöostase von Thrombose und Fibrinolyse und es reguliert außerdem die vaskuläre Permeabilität und den Gefäßtonus über die Produktion und Sekretion vasoaktiver Substanzen. Letzteres ist in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen von zentraler Bedeutung (Drexler und Landmesser 2003). Das Endothel gilt als wichtigster lokaler Regulator des Gefäßtonus (Kellogg 2006, Johnson und Kellogg 2010). Hierfür bedarf es sowohl vasodilatatorischer Substanzen, wie Stickstoffmonoxid (NO), Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) und den „endothelium- derived activating factor“, als auch vasokonstriktorischer, wie Endothelin (ET) oder den „platelet activating factor (PAF) (Lenasi 2011).

Das Wechselspiel zwischen Produktion und Inaktivierung von NO scheint in der Gefäßweitenregulation von entscheidender Bedeutung zu sein und wird durch physikalische (Scherkräfte) und pharmakologische Stimuli (ACh, Bradykinin, Thrombin, Serotonin, Östrogen, etc.) beeinflusst. Durch die überwiegend Calcium-abhängige Aktivierung der endothelialen NO- Synthase (eNOS) wird die Bildung von NO aus der Aminosäure L-Arginin katalysiert. NO diffundiert aus dem Endothel in den

glatten Gefäßmuskel und stimuliert hier eine cGMP-abhängige Second-Messenger-Kaskade. Dies führt zur Reduktion der Calcium- Konzentration und dadurch zur Relaxation des Gefäßmuskels (Drexler und Landmesser 2003, Fleming 2010). Die eNOS wird in allen endothelialen Zellen exprimiert.

Die Bedeutung des NO für die Regulation des Blutgefäßtonus konnte durch Knock-out- Mausmodelle in vivo nachgewiesen werden. Durch die Inaktivierung der eNOS mittels Arginin- Analoga (L-NMMA) kam es zu einem erhöhten arteriellen Blutdruck. Außerdem war eine verstärkte Intimaproliferation nach Gefäßverletzung zu beobachten (Huang et al. 1995). In nachfolgenden Studien waren ein vermehrtes Auftreten von KHK, Aortenaneurysmen und -dissektionen nachweisbar (Kuhlencordt et al. 2001).

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wird die endotheliale Dysfunktion (ED) als gestörte endothelvermittelte Vasodilatation betrachtet. Sie gilt als Frühstadium der Arteriosklerose, wobei noch keine morphologischen Veränderungen vorliegen, das Endothel jedoch seine vasoprotektiven Eigenschaften verliert (Kelm und Strauer 1999). Die verminderte Vasodilatation kann durch eine verringerte NO-Bioverfügbarkeit erklärt werden. Dabei ist nicht vorrangig die NO- Synthese geschwächt, sondern die Produktion freier Sauerstoffradikale gesteigert, welche mit NO zu Peroxynitrit reagieren und NO inaktivieren (Husmann et al. 2007). Interessant ist, dass die eNOS bei Mangel an Kofaktoren wie L- Arginin oder Tetrahydrobiopterin selbst Sauerstoffradikale bilden kann (Cosentino et al. 1998, Vergnani et al. 2000). Die verringerte Konzentration an NO führt zur verstärkten Vasokonstriktion sowie zur verminderten Unterdrückung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B (Kelm und Strauer 1999, Xie et al. 2005). Letzterer vermittelt die Expression von Adhäsionsmolekülen, welche eine vermehrte Migration von Monozyten und Thrombenbildung nach sich zieht. Anschließend kommt es zu einer Entzündungsreaktion.

Wie zuvor erwähnt, üben auch Prostazykline einen regulatorischen Einfluss aus. Sie werden durch Cyclooxygenasen (COX) synthetisiert und scheinen vor allem in Zuständen mit verringerter NO- Bioverfügbarkeit eine kompensatorische Rolle zu spielen (Szerafin et al. 2006, McCord et al. 2006).

Zusammenfassend führt das Überwiegen von oxidativem Stress – im Frühstadium der Arteriosklerose – zu einer Veränderung des sensiblen Gleichgewichts und aktiviert proinflammatorische, proliferative und proarteriosklerotische Signalwege. Auch bei schizophrenen Patienten war erhöhter oxydativer Stress nachweisbar (Lee et al.

2016). Da diese Vorgänge den makroskopischen Veränderungen der Herzkranzgefäße voraus gehen, gilt die ED als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse (Lerman und Zeiher 2005, Schachinger et al. 2000, Halcox et al. 2002). Eine ED konnte bei Vorliegen relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Hypercholesterinämie (Chowienczyk et al. 1992), arterieller Hypertonie (Landmesser und Harrison 2001, Treasure et al. 1993), Diabetes mellitus (Hink et al. 2001) und Nikotinabusus (Celermaier et al. 1993, Heitzer et al. 1996), ebenso wie in der akuten Phase der Schizophrenie (Israel et al. 2011) nachgewiesen werden und scheint zur Entwicklung und Progression der Arteriosklerose beizutragen (Drexler und Landmesser 2003). Ein protektiver Effekt hingegen konnte für das Antioxidans Vitamin C und die Behandlung mit Rosuvastatin und Atorvastatin nachgewiesen werden (Ik Dahl et al. 2015, Mason et al. 2015). Diese Effekte lassen sich durch die Reduktion freier Sauerstoffradikale und folglich verbesserter Bioverfügbarkeit von NO erklären.

Der direkte Nachweis von NO als Schlüsselsubstanz der Endothelfunktion ist fehleranfällig, weshalb sich der indirekte Nachweis der endothelabhängigen Gefäßregulation etabliert hat (Kelm und Strauer 1999). Eine erprobte Methode ist die Messung des Blutflusses durch Laser- Doppler- Verfahren (Serup et al. 2006, Lenasi et al. 2011). Mittels einer Blutdruckmanschette wird eine Ischämie der A. brachialis induziert, darauf folgt durch Lösen der Manschette die Phase der reaktiven Hyperämie (PORH). Sie repräsentiert eine flussabhängige (Flow), weitgehend endothelvermittelte Vasodilatation (Laurent et al. 1990). Dabei spricht eine verringerte Flow- Antwort indirekt für eine reduzierte Endothelfunktion und wurde mit diesem Verfahren bereits bei vorliegenden Risikofaktoren für eine KHK bzw. bei manifesten Läsionen im Koronarsystem nachgewiesen (Laurent et al. 1990, Clarkson et al. 1996). Dabei gibt es einen Zusammenhang zwischen der endothelvermittelten Vasodilatation von Koronarien und dem nicht- invasiven Nachweis der flussabhängigen Vasodilatation der A. brachialis (Anderson et al. 1995, Hirono et al. 1996).

### 1.4.2 Durchblutungsregulation

Die Regulation der Durchblutung unterliegt einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Einerseits existieren zentral vermittelte nervale Mechanismen und andererseits lokale, maßgeblich endothelvermittelte Faktoren (Cracowski et al. 2006).

Alle Anteile des Gefäßsystems werden durch intramural verlaufende, sympathische Nervenfasern reguliert. Diese sezernieren Noradrenalin, welches über eine Signalkaskade zum Calciumanstieg in den glatten Muskelzellen und somit zur Vasokonstriktion führt. Der Ruhetonus wird durch eine kontinuierliche Abgabe von 1-3 Impulsen pro Sekunde generiert. Er ist wichtig für die Aufrechterhaltung des Gesamtwiderstands und des Blutdrucks. Die Steigerung der Basisimpulsfrequenz führt zur Vasokonstriktion und die Absenkung zur Dilatation. Ist der Ruhetonus völlig ausgeschaltet (Vasoparalyse), resultiert ein starker systolischer Blutdruckabfall auf 40-60 mmHg, der neurogene Schock (Adams et al. 2005). Aufgrund der fehlenden Autoregulation der Hautgefäße, spielen die nervalen Steuerungsmechanismen eine wichtige Rolle bei der Thermoregulation. Die Gefäße der Koronarien, des Gehirns oder der Nieren und Lungen besitzen eine Autoregulation, weshalb dort die nervalen Einflüsse geringer sind (Johnson und Kellog 2010).

Untersuchungen der behaarten Haut zeigten, dass es auch aktive vasodilatatorische Nervenfasern gibt, welche vermutlich ebenfalls sympathischen Ursprungs sind und durch die Sekretion von ACh wirken. Jedoch werden hier auch andere Transmitter diskutiert (Charkoudian 2010).

Neben der nervalen Kontrolle beeinflussen auch parakrine Hormone, die in den endothelialen Zellen gebildet werden, die Durchblutung (Klinke et al. 2005). Des Weiteren üben systemische Veränderungen, wie der Bayliss- Effekt, eine veränderte Temperatur, ein vermindertes Blutvolumen, eine erhöhte Viskosität und pathologische Veränderungen an den Gefäßen einen Einfluss auf die Durchblutung aus. Ein direkter Metabolit ist Sauerstoff, wobei eine Hypoxie zur Vasodilatation mit Durchblutungssteigerung führt. Die Erhöhung des CO<sub>2</sub>- Partialdrucks, der H<sup>+</sup>-Konzentration oder Adenosin wirken ebenfalls vasodilatierend. Dadurch kann ein ischämisches Areal vermehrt perfundiert werden (Klinke et al. 2005). Diese Mechanismen wirken hauptsächlich im Bereich der Mikrozirkulation, so dass der Bedarf des nachgeschalteten Gewebes abgedeckt werden kann.

Die reaktive Hyperämie nach Unterbrechung der Durchblutung erklärt sich einerseits durch diese metabolischen Mechanismen, welche die entstandene Sauerstoffschuld ausgleichen. Da das Endothel in der Stauungsphase vermehrt Scherkräften ausgesetzt war, greift außerdem die sekundäre Vasodilatation größerer Arterien durch NO (Meredith et al. 1996), welche durch die zusätzliche Sekretion von Prostaglandinen unterstützt wird (Engelke et al. 1996). Auch ATP-sensitive Kaliumkanäle beeinflussen die reaktive Hyperämie (Banitt et al. 1996).

### **1.4.3 Die Vasomotion**

Als Vasomotion bezeichnet man die spontane rhythmische Kontraktion von Blutgefäßen, die eine physiologische Variation des Gefäßdurchmessers darstellt. Sie ist ein intrinsisches Phänomen. Das bedeutet, dass sie innerhalb der glatten Gefäßwandmuskulatur generiert (Nilsson und Aalkjaer 2003, Pradhan und Chakravarthy 2011) und über Zell- Zell- Kanäle, sogenannte gap junctions, weitergeleitet wird (Isakson et al. 2006). Ermöglicht wird die rhythmische Kontraktion durch eine pulsatile Freisetzung von Calciumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ins Zytosol (Weissberg et al. 1989, Aalkjaer und Nilsson 2005). Die Regulation der Vasomotion erfolgt über komplexe Interaktionen zirkulierender Hormone, Neurotransmitter, endothelabhängiger Faktoren und den Blutdruck (Pradhan und Chakravarthy 2011). Vor allem im Bereich der Widerstandsgefäße der Mikrozirkulation spielt sie eine entscheidende Rolle für die dynamische Anpassung an den Nährstoffbedarf des nachgeschalteten Gewebes. Dabei wird sie nicht als Oszillation eines einzelnen Gefäßes, sondern im Kontext des mikrovaskulären Netzwerks interpretiert. Durch Veränderung des Durchmessers (Vasomotion) kommt es zu periodischen Blutflussveränderungen (Flowmotion), die indirekt durch die Spektralanalyse des LDF- Signals gemessen werden können (Seifert et al. 1988, Kvandal et al. 2006). Es wurden Frequenzbänder definiert, die den respiratorischen, kardialen, endothelialen und sympathischen Einfluss sowie den myogenen Bereich charakterisieren (Stefanovska und Krošelj 1997).

Die Vasomotion scheint in Situationen mit Sauerstoffmangel und reduzierter Perfusion von entscheidender Wichtigkeit zu sein (Pradhan und Chakravarthy 2011). Sie konnte während des hämorrhagischen Schocks und der Hypoxie in gesteigerter Intensität nachgewiesen werden (Intaglietta 1991). Ebenso wird sie während der PORH, nach

Okklusion eines großen arteriellen Gefäßes, deutlich verstärkt (Wilkin 1986). Diese Untersuchungen zeigen, dass die Vasomotion vor allem in ischämiegefährdeten Gebieten zur Verbesserung der Oxygenierung beizutragen scheint (Nilsson und Aalkjaer 2003). Dies wird von Studien untermauert, welche bei einer mittelschweren pAVK eine erhöhte Prävalenz von Gefäßoszillationen und dadurch folgend erhöhter Gewebeoxygenierung bei konstantem Blutfluss beobachteten (Nilsson und Aalkjaer 2003). Die PORH ist bei ihnen im Vergleich zu gesunden Probanden deutlich verringert, während die niederfrequente Vasomotion signifikant gesteigert ist (Bollinger et al. 1996). Andererseits konnte während systemischer Hypoxie ( $pO_2=12\%$ ) bei gesunden Probanden eine signifikante Steigerung der Hautdurchblutung ohne Veränderung lokaler Regulationsfaktoren nachgewiesen werden. Möglicherweise wird dies durch den gesteigerten sympathischen Einfluss am Herzen mit Steigerung der Herzrate und der Auswurfraction bedingt (Paparde et al. 2015).

Im Gegensatz zur pAVK ist die Vasomotion bei Diabetes mellitus (Stansberry et al. 1996, Balaz et al. 2016) und bei Adipositas (Rossi et al. 2011) reduziert. Die Vasomotion scheint also auch von metabolischen Effekten beeinflusst zu sein.

Vasomotorische Rhythmen zeigen eine große Variabilität und reichen von regelmäßigen, nahezu sinusoidalen, bis zu chaotischen Oszillationen. Experimentell war unter chaotischer Vasomotion ein besserer Blutfluss mit stabilerer Perfusion nachweisbar. Dabei scheinen verschiedene Modi der chaotischen Vasomotion den Blutfluss unabhängig von ihrer Amplitude zu beeinflussen (Parthimos et al. 1996). Deshalb spricht auch hier eine „chaotische“ Variation für eine normale physiologische Funktion im Gegensatz zur gleichmäßigen Vasomotion, welche eine verschlechterte Gefäßfunktion widerspiegelt (Goldberger et al. 1990). Eine wesentliche Kontrollfunktion über die Synchronität der Vasomotion übt das sympathische Nervensystem aus (Kastrup et al. 1989, Bocchi et al. 2010, Aalkjaer et al. 2011). So war bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie eine verringerte Prävalenz der Vasomotion nachweisbar, welche auf eine geringere sympathische Innervation zurückgeführt wurde (Bocchi et al. 2010). Im Umkehrschluss führt eine gesteigerte Sympathikusaktivierung zu einer Phasenstarre der Vasomotion in den nachgeschalteten Gefäßen. Für schizophrene Patienten konnten in ersten Untersuchungen nur geringe Veränderungen des sympathischen und respiratorischen Frequenzbandes der Vasomotion nachgewiesen werden (Israel et al. 2011).



## **2 Ziele der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der antipsychotischen Medikation auf die Herzkreislauffunktion schizophrener Patienten zu untersuchen.

Um den Medikationseffekt einschätzen zu können, erfolgte bei 20 schizophrenen Patienten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten die gleiche Messung. Die erste Messung erfolgte während der akuten psychotischen Phase, als die Patienten keine neuroleptische Medikation erhielten. Hier sollten die Ergebnisse der vorherigen Studie im Vergleich zu 20 gesunden Kontrollprobanden zunächst repliziert und somit eine valide Vergleichbarkeit für die zweite Messung hergestellt werden.

Um den Einfluss der Antipsychotika auf das ANS und die ED untersuchen zu können, erfolgte nach einer Woche, unter kontinuierlicher antipsychotischer Medikation, die zweite Messung der Patientengruppe.

Anhand der Veränderungen der autonomen kardialen Parameter, wie HR, HRV und BRS, konnte der Einfluss der akuten Psychose beziehungsweise der antipsychotischen Medikation auf die Herzkreislauffunktion untersucht werden.

Während die akute Psychose bereits in verschiedenen Studien erforscht wurde, existieren kaum Vergleichsmessungen, die den Einfluss der Medikation an der gleichen Patientengruppe überprüfen. Dies war in der vorliegenden Arbeit von besonderem Interesse.

Ein weiteres Ziel war es, mit Hilfe des Laser- Doppler- Prinzips die Endothelfunktion, als Marker für das kardiovaskuläre Risiko, bei schizophrenen Menschen zu untersuchen.

Auch hier existieren bereits Studien, die eine verminderte hyperämische Antwort (PORH) während der akuten Psychose aufgezeigt haben. Deshalb lag das Hauptaugenmerk der Arbeit darauf, den Einfluss der antipsychotischen Medikation auf die vorbeschriebene endotheliale Dysfunktion zu untersuchen.

Außerdem war von Interesse, ob Art und Schwere der Erkrankung für die gefundenen Veränderungen im autonomen Nervensystem schizophrener Patienten maßgebend sind. Hierfür erfolgte die Korrelation der gemessenen Parameter mit dem Ausmaß verschiedener Krankheitssymptome.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienteilnehmer**

#### **3.1.1 Patientengruppe**

An der vorliegenden Studie nahmen 20 Patienten im Alter von 22 bis 61 Jahren teil. Insgesamt wurden 32 Patienten, die sich mit einer akuten Psychose im Universitätsklinikum Jena vorstellten, über eine Teilnahme aufgeklärt und untersucht. Alle untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studie in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. 12 Patienten mussten aufgrund einer abweichenden psychiatrischen Grunderkrankung oder zusätzlicher Medikamenteneinnahme ausgeschlossen werden.

Die Diagnose der akuten Psychose bei paranoider Schizophrenie wurde durch Fachärzte für Psychiatrie gestellt, wenn die Patienten Symptome besaßen, die den Kriterien des DSM-IV und des ICD-10 entsprachen. In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreis eingeschlossen.

Bei 7 Patienten handelte es sich um die Erstmanifestation der Schizophrenie. Der Krankheitsverlauf dieser Probanden wurde für 6 Monate weiterverfolgt, um die Diagnose sicherzustellen.

Die erste Untersuchung fand am Tag der Aufnahme auf die psychiatrische Station statt, als die Patienten aufgrund einer akuten Psychose die Klinik aufsuchten. Zu diesem Zeitpunkt nahmen sie keinerlei antipsychotische Medikation zu sich, was in einer Blutuntersuchung überprüft wurde. Des Weiteren erfolgten neben der klinischen Untersuchung zum Aufnahmezeitpunkt ein Ruhe-EKG, eine Routinelaboruntersuchung und ein Drogenscreening, um einen Beikonsum durch suchtpotente Substanzen auszuschließen.

Die zweite Messung erfolgte nach mindestens 7 Tagen mit einer kontinuierlichen neuroleptischen Medikation. Die Wahl der Medikation oblag den Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie der Klinik und wurde auf den aktuellen Symptomkomplex des jeweiligen Patienten abgestimmt. 7 Patienten erhielten Olanzapin, 7 Quetiapin, 3 Patienten wurden mit Risperidon, 2 mit Haloperidol und einer mit Amisulpirid behandelt (siehe Tabelle 3).

Zur Beurteilung der Psychopathologie jedes einzelnen Patienten im unmedizierten und medizierten Zustand wurden etablierte Scoringsysteme verwendet. Die von Kay et al. (1987) entwickelte PANSS sowie die von Andreasen et al. (1995) entwickelten SANS und die SAPS.

<b>Neuroleptische Medikation</b>	<b>Patienten (1. Messung)</b>	<b>Patienten (2. Messung)</b>
Olanzapin (Zyprexa)	0	7
Quetiapin (Seroquel)	0	7
Risperidon (Risperdal)	0	3
Haloperidol (Haldol)	0	2
Amisulprid (Solian)	0	1
<b>Psychometrische Skalen</b>		
PANSS - Positivskala $\pm \sigma$	18,9 $\pm$ 5,97	14,38 $\pm$ 4,21
PANSS- Negativskala $\pm \sigma$	20,24 $\pm$ 6,7	16,48 $\pm$ 5,04
PANSS - Skala der generellen Psychopathologie $\pm \sigma$	41,76 $\pm$ 13,69	31,05 $\pm$ 7,13
SAPS $\pm \sigma$	47,71 $\pm$ 23,71	30,95 $\pm$ 16,77
SANS $\pm \sigma$	49,67 $\pm$ 17,27	35,82 $\pm$ 12,64

*Tabelle 3: Übersicht über die untersuchten Antipsychotika sowie die Veränderung der psychometrischen Skalen unter Therapie*

### 3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe der Studie bestand aus 20 gesunden Personen im Alter von 22 bis 65 Jahren. Sie wurden hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, des BMI und des Rauchverhaltens an die Gruppe der schizophrenen Patienten angepasst (siehe Tabelle 4). Ein signifikanter Unterschied in den genannten Kriterien konnte mittels t-Test ausgeschlossen werden. Um sicherzustellen, dass keine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis vorlag, erfolgte eine entsprechende Anamnese.

<b>Epidemiologie</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>Patienten</b>	<b>p</b>
Teilnehmer	n=20	n=20	
männlich/ weiblich	9 / 11	9 / 11	
Alter $\pm \sigma$	37,25 $\pm$ 11,88	37,3 $\pm$ 12,55	n.s.
Body Mass Index $\pm \sigma$	23,11 $\pm$ 3,04	24,72 $\pm$ 3,14	n.s.
Raucher (total)	14	12	

*Tabelle 4: Epidemiologische Daten der Studienteilnehmer*

### **3.1.3 Ausschlusskriterien**

Alle potentiellen Studienteilnehmer mit nachweislichen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, des Atemapparates, des peripheren Nervensystems, endokrinologischen Störungen oder Alkohol- oder Drogenabhängigkeit wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Dazu erfolgte ein ausführliches Screeningprogramm, bestehend aus einem Interview, der körperlichen Untersuchung und einer Blutuntersuchung. Außerdem galt in beiden Studiengruppen die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die das ANS oder die Herz-Kreislauffunktion (Antihypertensiva, Antidiabetika, etc.) beeinflussen, als Ausschlusskriterium.

In der Patientengruppe waren eine Geschäftsunfähigkeit und/ oder das Vorliegen einer weiteren psychiatrischen Erkrankung als Ausschlusskriterium definiert.

Patienten und Kontrollpersonen wurden dazu angehalten, zwei Stunden vor der Untersuchung auf Koffein, Nikotin und üppige, fettreiche Mahlzeiten zu verzichten. Außerdem wurden sie gebeten, bis zu 12 Stunden vor der Messung keine schwere körperliche Arbeit zu verrichten, um kurzfristige Einflüsse von körperlicher Bewegung auf die Reaktivität der Mikrozirkulation zu vermeiden (Bircher et al. 1994).

### **3.1.4 Einverständniserklärung**

Alle Studienteilnehmer wurden vor der Untersuchung über Art und Ablauf der Messungen sowie die Zielsetzung der Studie informiert. Die Patienten wurden explizit darauf hingewiesen, dass die Teilnahme freiwillig erfolgt und durch eine Ablehnung der Teilnahme keine Nachteile in ihrer stationären Behandlung entstehen. Die Einwilligung der Probanden wurde durch Unterschrift dokumentiert.

Die Durchführung der Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller- Universität Jena als unbedenklich eingeschätzt.

### **3.2 Ablauf der Untersuchung**

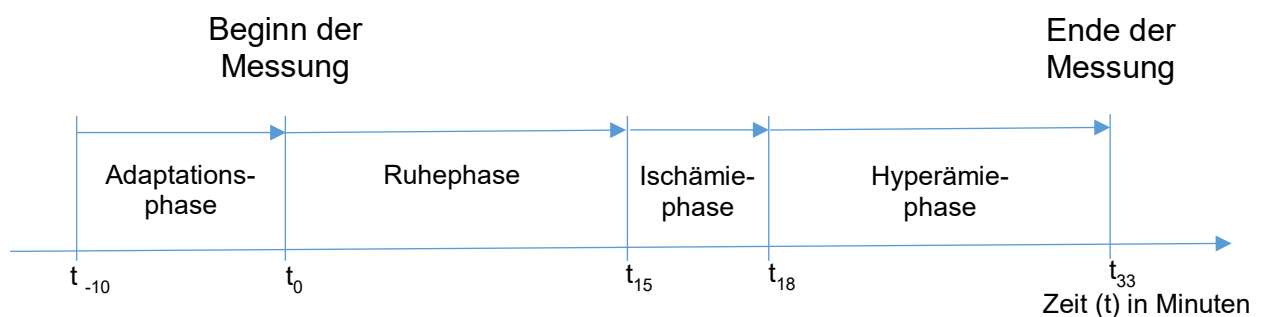
Die Untersuchungen fanden in einem angenehm warmen (22 – 24°C), ruhigen Raum der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie statt. Um tageszeitliche Schwankungen des ANS gering zu halten, wurden alle Untersuchungen zwischen 13 – 19Uhr durchgeführt (Böttger et al. 2006). Die Probanden lagen bequem auf dem Rücken, wobei der rechte Arm an einer Armstütze fixiert wurde. Vor der eigentlichen Untersuchung fand eine mindestens 10-minütige Adaptationsphase statt, die der Entspannung und Gewöhnung der Studienteilnehmer an die Messgeräte diente. Dabei wurden bereits Parameter aufgezeichnet, die allerdings nicht in die Auswertung der Studie einfließen. Die Teilnehmer wurden gebeten während der Untersuchung nicht zu sprechen, möglichst ruhig zu atmen und sich wenig zu bewegen, bzw. den rechten Arm gar nicht zu bewegen, um die Artefaktrate gering zu halten. Da die Temperatur der Haut einen großen Einfluss auf die kutane Mikrozirkulation ausübt (Kakihana et al. 1998), wurde sie 3mal (vor, während und nach der Messung) mit einem digitalen Hautthermometer (Sanitas SFT 41, Hans Dinslage GmbH, Deutschland) erfasst. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Hauttemperatur zwischen den untersuchten Gruppen.

Dann erfolgte die eigentliche Aufzeichnung des EKG, die nicht invasive Blutdruckmessung mittels Servoplethysmographie und Impedanzkardiographie des Thorax durch den Task Force® Monitor der Firma CNSystems (The Brain and Heart Company, Graz, Österreich).

Die Untersuchung der Mikrozirkulation der Haut erfolgte mithilfe des Geräts „Oxygen to see“ (O2C system®, LEA, Medizintechnik, Giessen, Germany) (Krug 2006). Dazu wurde eine Lasersonde (LF-2- Sonde) an der volaren, unbehaarten Seite des rechten Unterarms fixiert. Nach Untersuchungen durch Rossi et al. (1990) war eine deutliche Beeinflussung der Hautdurchblutung durch das ANS an der unbehaarten Haut nachweisbar. Jeweils war darauf zu achten, dass die Sonde nicht über einem subkutanen Blutgefäß, Hautdefekt oder einer Tätowierung platziert wurde. Die Sonde wurde mit einem speziellen, doppelseitig klebenden Klebeband sicher, jedoch ohne Druck, befestigt, um bewegungsartefaktfreie Signale zu erhalten, aber die Mikrozirkulation nicht zu beeinflussen. Eine manuell zu bedienende Blutdruckmanschette wurde zwei Zentimeter proximal der Ellenbeuge angebracht, da

über die Kompression der A. brachialis die stärkste Blutflussminderung möglich ist (Coretti et al. 2002).

Die Mikrozirkulation wurde mit dem beschriebenen Versuchsaufbau insgesamt 33 Minuten untersucht. Nach einer Adaptationsphase von 10 Minuten, erfolgte zunächst eine 15–minütige Ruhemessung, in welcher ein stabiles Ruhedurchblutungspotential der Hautkapillaren gemessen wurde. Darauf folgte unmittelbar die Ischämie-messung, wobei die Blutdruckmanschette am rechten Oberarm für 3 Minuten auf einen Druck von 30mmHg über dem systolischen Blutdruck aufgepumpt wurde. Danach wurde die Blutdruckmanschette abgelassen und die Messung als Hyperämie-messung (PORH) für 15 Minuten fortgeführt, um die Reaktion der Gewebedurchblutung auf den Ischämie-reiz zu untersuchen (siehe Abbildung 3). Die Setzung der Marker zur Abgrenzung der einzelnen Phasen erfolgte manuell.



*Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf und Definition der aufeinanderfolgenden Phasen zur Untersuchung der Mikrozirkulation*

Nach der Untersuchung erfolgte die ausführliche Exploration der Patienten anhand eines standardisierten Interviews (PANSS, SANS, SAPS), um die Ausprägung der aktuellen Positiv- und Negativsymptomatik einschätzen zu können. Im Anschluss fand die Blutentnahme statt.

### **Erfassung psychotischer Symptome**

Die Einschätzung von Art und Schwere der schizophrenen Symptomatik erfolgte mittels SANS, SAPS (Andreasen et al. 1995) und die PANSS (Kay et al. 1991), Die PANSS umfasst insgesamt 30 Items, welche jeweils in 7 Ausprägungsgrade eingestuft werden können. Sie besteht aus 3 Einzelskalen: eine Skala der generellen Psychopathologie (16Items), eine Positiv- (7Items) und eine Negativskala (7Items).

Die Skala der Positivsymptome umfasst dabei die Teilbereiche Wahn, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen/Verfolgungsideen und Feindseligkeit. Während die Skala der Negativsymptome die Teilbereiche Affektverflachung, emotionalen Rückzug, mangelnden affektiven Rapport, sozialen Rückzug, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontanität des Gesprächsflusses und stereotypen Gedanken untersucht. Die Skala der generellen Psychopathologie wird zur Beurteilung der Symptome verschiedener psychiatrischer Erkrankungen, wie affektiven Störungen oder Angst- und Zwangserkrankungen verwendet.

Die SAPS hilft bei der Einschätzung der Positivsymptomatik, indem sie mittels insgesamt 34 Items, welche in 5 Schweregrade eingeteilt werden können, die Hauptsymptome Halluzinationen, Wahnerleben, bizarres Verhalten und formale Denkstörungen abfragt. Die SANS dient der Untersuchung der Negativsymptomatik, wobei 25 Items, die ebenfalls in 5 Ausprägungsgrade eingeteilt werden können, zur Beurteilung der Affektverflachung, Alogie, Abulie, Apathie, Anhedonie und Aufmerksamkeit genutzt werden. Die entsprechenden Fragebögen sind im Anhang beigefügt.

Das strukturierte Interview erfolgte immer durch denselben Untersucher, um eine möglichst vergleichbare Durchführung zu gewährleisten.

### 3.3 Beschreibung der Untersuchungsgeräte

#### 3.3.1 O2C (LEA)

Die Untersuchung der kutanen Mikrozirkulation am rechten Unterarm erfolgte durch das Gerät „Oxygen to see“ (O2C) der Firma LEA Medizintechnik aus Gießen. Dieses besteht aus einem Rechner mit integriertem Monitor sowie einer Lasereinheit, die per Glasfaserkabel mit einer Flachsonde verbunden ist (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4: Untersuchungsgerät O2C der Firma LEA Medizintechnik GmbH (aus Krug 2006).

Mit dem O2C- Gerät kann der Blutfluss der terminalen Arteriolen, der Kapillaren, der postkapillären Venolen und der Venolen des oberflächlichen Hautplexus aufgezeichnet werden (Krug 2006). Es ermöglicht die zeitgleiche Erfassung von verschiedenen Durchblutungsparametern in 2 unterschiedlichen Gewebetiefen:

- relativer Blutfluss (flow) in arbitrary perfusions units [AU]
- postkapilläre Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) des Hämoglobins [%]
- lokale, relative Hämoglobinmenge (rHb) in [AU]

Die Methode wird als Gewebe- Photospektrometrie (TPS) bezeichnet. Sie besteht aus einer Kombination von Weißlichtspektrometrie und Laser- Doppler- Spektroskopie.

In dieser Arbeit wurden die Daten der Blutflussmessung zur Untersuchung der kutanen Mikrozirkulation verwendet, weshalb im Folgenden auf das zugrundeliegende Verfahren eingegangen wird.



Die Messung beruht auf dem Laser- Doppler- Verfahren. Hierfür wird ein Diodenlaser genutzt, welcher Licht im infraroten Bereich mit einer Wellenlänge von circa 820 nm und einer Leistung von 30 mW emittiert. An den Mitochondrien der Erythrozyten kommt es zur Streuung des Lichts mit daraus folgender Veränderung der Ausbreitungsrichtung und Intensität. Da die Streuung in alle Raumrichtungen erfolgt, existiert auch immer ein Lichtvektor, der in die Richtung der Bewegung der Erythrozyten zeigt. Somit können automatisch alle Bewegungen der Erythrozyten innerhalb eines Areals detektiert werden. Der gleichgerichtete Lichtvektor generiert mit dem Erythrozyten den maximalen Doppler- Shift, der als Frequenzverschiebung gemessen werden kann (Krug 2006, Krug 2007). Dieser Doppler- Shift entspricht der Frequenzveränderung der Lichtwellen, während der relativen Bewegung zwischen Erythrozyten und Lichtquelle. Die Frequenzverschiebung des Laserlichts ist der Geschwindigkeit der Erythrozyten direkt proportional und kann aus dem in der Sonde detektierten Signal berechnet werden (Krug et al. 2006).

Um den Blutfluss in der oberflächlichen Mikrozirkulation zu berechnen, wird das Produkt von der Blutflussgeschwindigkeit [ $v_i$ ] und von der Anzahl der Erythrozyten [ $N_i$ ] dieser Geschwindigkeit über alle auftretenden Erythrozytengeschwindigkeiten  $\sum_i$  summiert.

$$\text{Blutfluss [AU]} = \sum_i v_i * N_i$$

Der Blutfluss, als Maß für die Anzahl von Erythrozyten, die sich im Messvolumen der Sonde bewegen, wird in [AU] angegeben. Die Einheit [AU] ist eine willkürlich gewählte Einheit, für die keine SI- Einheiten existieren. Der Blutfluss ist dem Partikel- Volumen- Strom gleichzusetzen, welcher als Produkt aus der Anzahl der bewegten Teilchen und der Dopplershift- Frequenz (Hz) definiert ist (Krug 2006) (siehe Abbildung 5).

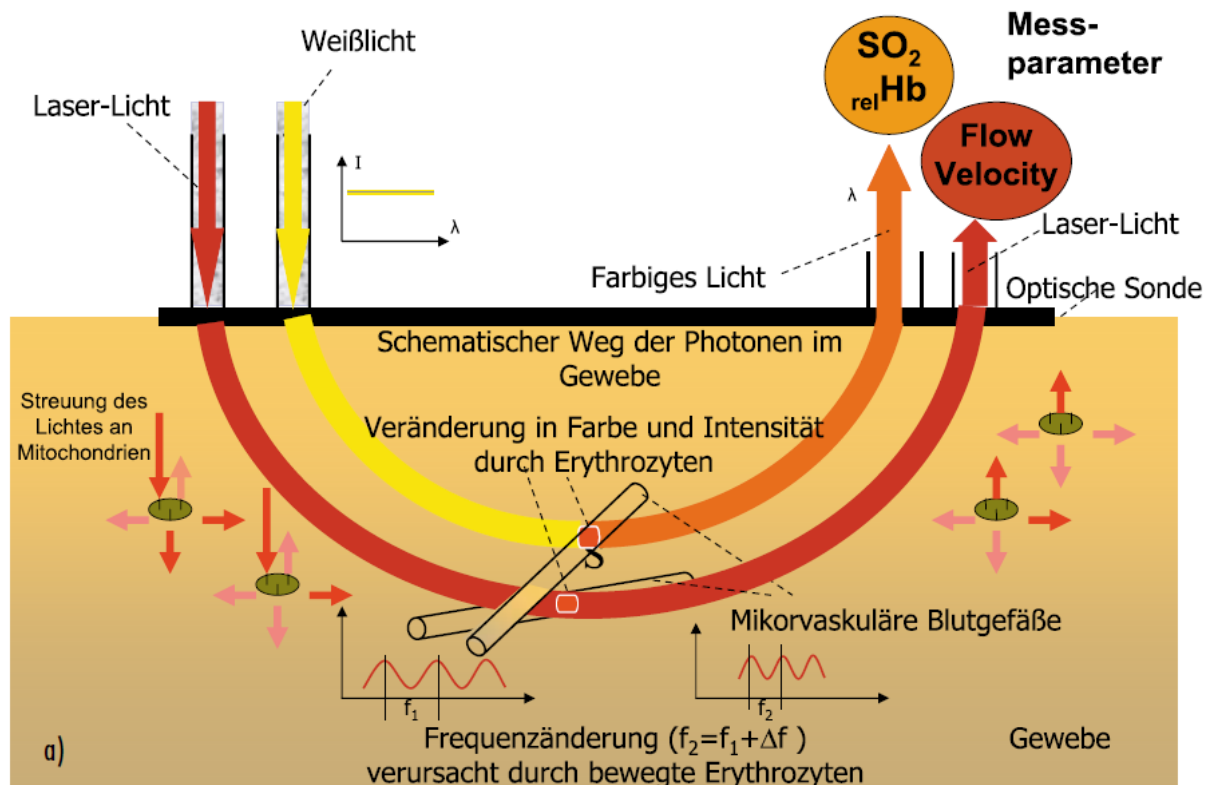


Abbildung 5: Lichtausbreitung im Gewebe - Bestimmung des Blutflusses aus der Doppler-Messung an bewegten Erythrozyten sowie spektrometrische Oxygenierungs- und relative Hämoglobinbestimmung mit Weißlicht (aus Krug 2006).

Mit Hilfe des O2C sind nichtinvasive Untersuchungen der Mikrozirkulation in vielen Bereichen der Medizin und Forschung (Israel et al. 2011, Jochum et al. 2011) anwendbar. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit sind die Messungen auch in Folgeuntersuchungen und nach Sondenneuplatzierung reproduzierbar (Ghazanfari et al. 2002, Kubli et al. 2000).

### 3.3.2 Task- Force®- Monitor (TFM)

Mithilfe des Task- Force®- Monitors (CNSystems, Medizintechnik GmbH, Graz, Österreich) können zentrale Herz- Kreislauf- Parameter gemessen und durch spezielle Analyseverfahren Informationen über autonome Regulationsmechanismen gewonnen werden. TFM ist ein nicht- invasives Monitoringsystem, welches eine Beat- to- Beat- Blutdruckmessung ermöglicht. Die EKG- Ableitung erfolgt nach dem Prinzip von Einthoven (Ableitung I, II, III) und Goldberger (Ableitung aVR, aVL, aVF), so dass ein 6- Kanal- EKG entsteht. Aufgrund der hohen Abtastfrequenz von 1000Hz erfolgt eine

genaue Ermittlung der RR- Intervalle (RRI) im Millisekundenbereich, welche eine zuverlässige Berechnung der HRV und BRS ermöglicht (Fortin et al. 2001).

Die kontinuierliche, nicht- invasive Beat- to- Beat- Blutdruckmessung erfolgt am Zeige- oder Mittelfinger der linken Hand mit Hilfe einer zugehörigen „Flying V“- Manschette. Hierfür wird das Prinzip der Servoplethysmographie bzw. die „vascular unloading technique“ genutzt (Penaz et al. 1976), welches auf der Durchleuchtung mit Infrarotlicht beruht. Je nach Blutmenge kommt es zu einer Veränderung der Intensität. Das detektierte Lichtsignal steuert eine pneumatische Manschette. Diese umschließt den Finger zirkulär und übt Druck auf die Arterien aus, wodurch ein möglichst konstanter Blutfluss im Finger und die Entspannung der Arterienwand erreicht werden soll. Der Druck wird permanent nachreguliert. Während der Systole wird der Manschettendruck gleichartig erhöht und während der Diastole gesenkt. Der von außen aufgebrachte Gegendruck entspricht dann genau dem Arterienblutdruck, ist also proportional zum intraarteriellen Druck (List et al. 1998). Durch die entspannte Gefäßwand bleibt die Messung unabhängig von Wandnichtlinearitäten (Fortin et al. 2006).

Da die Blutdruckmessung an einer peripheren Arterie um 6- 10% niedrigere Drücke ergeben kann, als die Methode nach Riva- Rocci über oszillometrische Messung, werden die beiden Methoden intermittierend miteinander abgeglichen bzw. neu kalibriert (Fortin et al. 2006).

Die Datenaufzeichnung erfolgte bei jedem Teilnehmer über 33 Minuten.

### **3.4 Beschreibung der Analysemethoden**

#### **3.4.1 Analyse des Perfusionssignals mittels PORH- Test**

Die Endothelfunktion kann durch verschiedene Methoden untersucht werden. Einerseits durch lokale Applikation vasoaktiver Substanzen wie ACh, als Endothel- abhängiger Agonist, oder Natrium- Nitroprussid, als Endothel- unabhängiger Agonist, und andererseits durch die PORH, welche als Index für die Endothelfunktion gilt (Yvonne-Tee et al. 2008, Lorenzo und Minson 2007).

Nach Ischämieinduktion durch suprasystolische Stauung kommt es in den distalen Gebieten, neben einem Überschuss an CO<sub>2</sub> und Stoffwechselendprodukten, zu einem Mangel an O<sub>2</sub> und Nährstoffen. Die folgende PORH- Phase spiegelt die gesteigerte

Durchblutung als Reaktion auf den Ischämieerz wider und entspricht der Reperfusion des Kapillarbetts. Diese Reaktion scheint von der Endothelfunktion abhängig und durch metabolische und myogene Komponenten beeinflusst zu sein. Jedoch ist der genaue Mechanismus noch ungeklärt (Tee et al. 2004, O'Leary 1991). Durch die Analyse des Verlaufs und der Eigenschaften der Perfusionskurve (PORH) kann jedoch auf die funktionelle Integrität und die Regulationsmechanismen rückgeschlossen werden. Bereits in mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die PORH Informationen über die Veränderungen der Mikrozirkulation gibt und als sensibler Indikator für die Entstehung der Arteriosklerose gilt (Carberry et al. 1992).

Studien haben gezeigt, dass eine 3- minütige Okklusionszeit die optimale Zeitdauer zur Untersuchung der PORH darstellt. Eine weitere Steigerung der Ischämiedauer führt zu keiner Verbesserung der Ergebnisse (Yvonne-Tee et al. 2008), weshalb die Ischämiezeit auf 3 Minuten definiert wurde.

Zur Analyse der PORH nutzten wir den durch die Laser- Doppler- Sonde über die Zeit kontinuierlich aufgezeichneten Blutfluss (Flow in [AU]), welcher sich aus dem Produkt der Blutflussgeschwindigkeit und der Anzahl der sich bewegendenden Erythrozyten zusammensetzt (siehe Kapitel 3.3.1.). Hierdurch entsteht eine charakteristische Verlaufskurve, die die Grundlage zur Bestimmung der Parameter des PORH- Tests bildet (Lenasi 2011, Israel et al. 2011), siehe Abbildung 6.

Während der Ruhephase wird die relative Durchblutung der Mikrozirkulation als Baseline- Flow in [AU] bestimmt. Diese sinkt während der Okklusion auf 0 [AU] ab. Anschließend in der Phase der Hyperämie kommt es zu einem starken Anstieg des Blutflusses, definiert als Slope in [AU/s], welcher sich nach Erreichen eines maximalen Blutflusses (PORH Peak in [AU]) wieder der Ruhedurchblutung annähert. Die Zeit zwischen Beendigung der Okklusionsphase und Erreichen des PORH Peak, wird als Time to peak (Tp in [s]) bezeichnet.

Außerdem kann die Area under curve (AUC) zwischen verschiedenen Zeitabschnitten untersucht und somit drei Indices PORH Index 1, 3 und 5 berechnet werden. Dabei ist der PORH Index 1 definiert als Quotient der AUC 1<sub>H</sub> in der ersten Minute der Hyperämiephase zu der AUC 1<sub>B</sub> der letzten Minute der Ruhephase. Durch diese Berechnung können auch die weiteren AUC nach 3 und 5 Minuten untersucht werden.

$$\text{PORH Index 1} = \frac{\text{AUC } 1_H}{\text{AUC } 1_R}$$

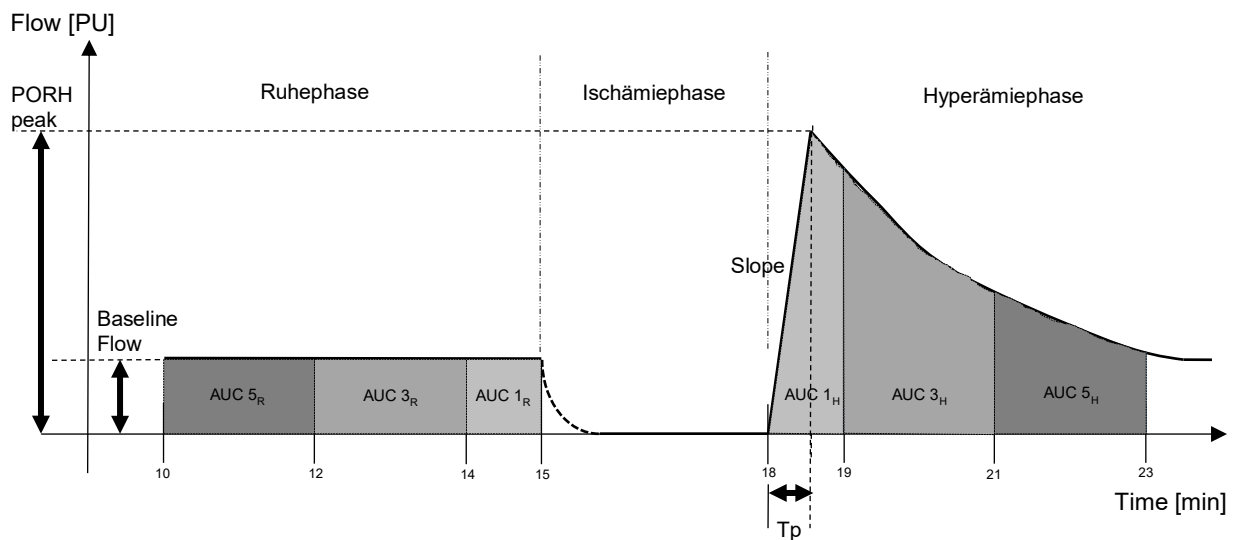


Abbildung 6: Untersuchungsablauf des PORH- Tests mit typischer Kurvendarstellung des Flow [AU] über die Zeit [min] sowie Darstellung der einzelnen Parameter

Die Berechnung der Parameter erfolgte mittels Microsoft Office 2003 und dem Matlab R2007a Softwarepaket. Für die statistischen Berechnungen mittels SPSS war es notwendig, die erhobenen Werte mit dem systolischen Blutdruck zu normalisieren, um den krankheitsbedingten signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe herauszurechnen und somit den Einfluss auf die ermittelten Werte zu minimieren (O’Leary 1991).

In Studien konnte bereits mittels PORH- Test eine verschlechterte endotheliale Funktion bei unmedizierten schizophrenen Patienten im Stadium der akuten Psychose nachgewiesen werden (Israel et al. 2011).

### 3.4.2 Spektralanalyse des LDF- Signals

Durch die Spektralanalyse des LDF- Signals ist es indirekt möglich, die Vasomotion, angenommen als rhythmische Kontraktion und Dilatation der Arteriolen, genauer zu untersuchen (Stefanovska et al. 1999, Seeck et al. 2011). Diese wird durch viele Komponenten und teils übergeordnete Regelkreise beeinflusst, so dass es zu einer Fluktuation des Blutflusses um ein Basisniveau kommt. Es entsteht ein dynamisches System, welches durch Schwingungen der Gefäßwand unterschiedlicher Ausprägung charakterisiert ist und die Durchblutung der endständigen Gefäße beeinflusst.

Für diese Schwingungen konnten mittels Spektralanalyse 5 Frequenzbereiche als wichtige Einflusskomponenten festgelegt werden (Stefanovska und Krošelj 1997):

- Frequenzband 0,01- 0,02 Hz: Endothelaktivität (lokal, auto- und parakrin)
- Frequenzband 0,02- 0,06 Hz: Sympathikusaktivität (lokal, BRS)
- Frequenzband 0,06- 0,2 Hz: Aktivität der Gefäßwandmuskulatur (lokal)
- Frequenzband 0,2- 0,6 Hz: respiratorische Aktivität (global, dynamischer Widerstand)
- Frequenzband 0,6- 1,6Hz: kardiale Aktivität (global, Antrieb)

In früheren Untersuchungen konnten bei Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder pAVK Veränderungen der Mikrozirkulation nachgewiesen werden, wobei vor allem die lokalen Frequenzbereiche betroffen waren. Ebenfalls zeigten sich gleichartige Veränderungen bei Patienten mit einer akuten Psychose bei Schizophrenie (Seeck et al. 2011).

Das Verfahren zur Aufsplitterung des LDF- Signals in seine zugrundeliegenden Schwingungen bzw. Sinusfunktionen ist die Fast Fourier Transformation (FFT). Durch diesen Rechenalgorithmus erhält man die den Funktionen zugrundeliegenden verschiedenen Frequenzen und Amplituden, die das Signal zusammensetzen. Die ursprünglich gemessene Funktion  $F(t)$ , dargestellt als Amplitude über die Zeit, kann nach Berechnung der Untereinheiten darstellen, welche Frequenz mit welcher Amplitude vertreten ist, somit entsteht eine  $F(f)$ . Hierfür wurde, wie bereits in vorherigen Studien, ein Zeitraum von 6 Minuten der Ruhephase und den ersten 6 Minuten der Hyperämiephase untersucht (Seeck et al. 2011).

### **3.4.3 Herzratenvariabilität**

Die Herzrate (HR) ist die Anzahl an Herzschlägen pro Minute [bpm]. Das RR- Intervall (RRI) beschreibt das Zeitintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden R- Zacken im EKG und wird in [ms] gemessen. Das RRI lässt sich als Kehrwert in die HR umrechnen.

$$HR [bpm] = \frac{60 [bpm] \times 1000[ms]}{RRI [ms]}$$

Es existieren verschiedene Verfahren zur Analyse der HRV (siehe Abbildung 7).

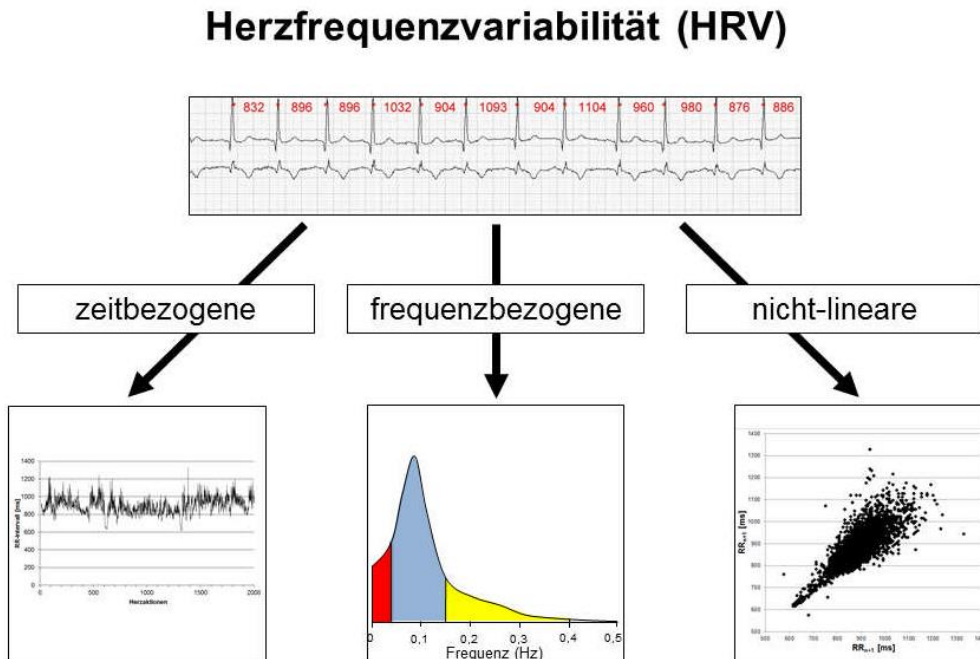


Abbildung 7: Übersicht über die Möglichkeiten der HRV- Analyse (aus Sammito et al. 2014, S2k-Leitlinie)

### **Zeitdomäne der Herzratenvariabilität**

Im Vergleich zum üblichen EKG steht bei der Messung der HRV die zeitliche Auflösung der RR-Abstände, die Veränderung der RRI, im Vordergrund. Es erfolgt die Messung der RRI über die Zeit, welche in einem Koordinatensystem dargestellt werden kann. Hieraus folgen dann die weiteren Berechnungen.

Die SDNN in [ms] ist die Standardabweichung der auf einen Zeitraum von 24 Stunden gemittelten RRI und gibt einen Überblick über die Gesamtvariabilität der HR.

RMSSD in [ms] beschreibt wie stark sich die HR von einem zum nächsten Herzschlag ändert und spiegelt den schnellen parasympathischen Einfluss auf den Sinusknoten wider (Rechlin 1995). Je höher der RMSSD, desto besser die Anpassungsfähigkeit des Herzens. Er berechnet sich aus der Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender RRI.

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{(\text{RR}_1 - \text{RR}_2)^2 + (\text{RR}_2 - \text{RR}_3)^2 + \dots + (\text{RR}_{n-1} - \text{RR}_n)^2}{n}}$$

### **Frequenzdomäne der Herzratenvariabilität**

Nimmt man das HRV- Signal als modulierte Schwingung an, die sich aus verschiedenen RR- Oszillationen zusammensetzt, lassen sich die Schwankungen der HR durch Verfahren der Spektralanalyse verdeutlichen. Dies wird wiederum durch das Verfahren der FFT ermöglicht, welches zeit- in frequenzbezogene Daten umwandelt. Die einzelnen Schwingungsanteile werden nun als spektrale Leistungsdichten gegen die Frequenz aufgetragen. Auch hier ist eine Unterteilung in 3 Frequenzgruppen möglich: sehr niederfrequente (*VLF*, <0,04Hz), niederfrequente (*LF*, 0,04- 0,15Hz) und hochfrequente (*HF*, 0,15- 0,5Hz) RR- Oszillationen. Somit lässt sich aufschlüsseln, aus welchen verschiedenen Frequenzen die Gesamtpower (Total Power) der HRV zusammengesetzt ist (Esperer et al. 2003).

Bereits in vorherigen Studien konnte für die *HF* eine zugrundeliegende parasympathische Modulation nachgewiesen werden (Ziegler et al. 1992, Rechlin 1995, Agelink et al. 2001). Eine verminderte *HF* spricht für einen verringerten Parasympathikotonus. Vermutlich spiegelt dieser Frequenzbereich auch den Einfluss der respiratorisch bedingten vagalen Modulation der Sinusarrhythmie wider.

Die *LF* scheint sowohl von Para- als auch Sympathikus beeinflusst zu sein, denn die Aktivierung sympathischer Efferenzen führt zu einem Anstieg der *LF* (Yang und Kuo 1999). Für die *VLF* scheinen hormonelle, vasomotorische und thermoregulatorische Einflüsse eine Rolle zu spielen (Hottenrott 2002, Kinugasa und Hirayanagi 1999).

Die Spektralwerte werden in absoluten Werten angegeben [ $\text{ms}^2$ ], können jedoch auch in standardisierten Einheiten ausgedrückt werden (*HF<sub>n</sub>* oder *LF<sub>n</sub>*). Dafür wird der relative Anteil beider Komponenten an der gesamten Varianz angegeben und berücksichtigt so den Einfluss beider ANS- Anteile auf die HRV (Birkhofer et al. 2005). Aus dem Verhältnis der hohen und niedrigen Frequenzanteile (*LF/HF*- Ratio) lässt sich die sympathovagale Balance abschätzen (Lombardi et al- 1987, Tsuji et al. 1996, Eckberg 1997). Dabei sprechen ein hoher Quotient für den dominierenden Einfluss des Sympathikus und ein niedriger Quotient für den des Parasympathikus (Bianchi et al. 1997). Jedoch gibt es Zweifel an der Aussagekraft der *LF/HF*- Ratio über die sympathovagale Balance, da die *LF* gleich stark von beiden ANS- Anteilen beeinflusst wird. Somit wird die Ratio nur als Annäherung, aber nicht als exakte Messung verstanden (Eckberg 1997, Hojgaard et al. 1998, Houle und Billman 1999).



Birkhofer et al. (2005) konnten eine hohe Korrelation zwischen zeit- und frequenzbasierten Maßen nachweisen. So entspricht die Varianz (SDNN) mathematisch der Total Power und die RMSSD auch der *HF*-Komponente.

### ***Nicht- lineare Signalanalyseverfahren der HRV (Komplexitätsmaße)***

Um das hochkomplexe System der Herz- Kreislauf- Regulation erfassen zu können, werden nichtlineare Signalanalyseverfahren genutzt (Goldberger 1996, Hoyer et al. 1997, Guzzetti et al. 1996, Lombardi et al. 1996). Diese bedienen sich der Verfahren aus dem Bereich der nichtlinearen Dynamik beziehungsweise des deterministischen Chaos. Im Gegensatz zu den linearen Verfahren, bei denen die Analyse im Zeit- und Frequenzbereich erfolgt, basieren viele Verfahren des deterministischen Chaos auf multidimensionalen Phasenraum- Darstellungen. Dadurch können Strukturen von komplexen Systemen aufgezeigt werden, die im Zeit- oder Frequenzbereich nicht sichtbar werden. Sie spiegeln nicht die Stärke der HRV wider, sondern eher qualitative Aspekte der RR- Intervalle (Makikallio 2002, Esperer et al. 2003). Viele neuere Studien konnten zeigen, dass die ursächlichen physiologischen Mechanismen für die HRV nicht- linearen Komponenten unterliegen (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996, Zaza 2001).

Allgemein genutzte, nicht- lineare Komplexitätsanalysen der HRV sind die Kompressionsentropie ( $H_c$ ) (Baumert et al. 2004b), die Symbolische Dynamik (JSD) (Voss et al. 2005), die Probability of high or low variability sequences (phvar/ plvar) (Voss et al. 1996), die Fraktale Dimension (Katz et al. 1988) und die Approximate entropy (Pincus 1991).

Die Entropie (Komplexität) eines gegebenen Textes ist definiert als kleinster Algorithmus, welcher im Stande ist, einen Text zu erzeugen (Li und Vitnyi 1997). Theoretisch ist es unmöglich einen derartigen Algorithmus zu entwickeln, jedoch kann mittels Datenkompression eine Annäherung erreicht werden. Eine Kompression ohne Datenverlust ist möglich, da Zeitreihen in Abhängigkeit von ihrer Komplexität Redundanzen aufweisen (Baumert et al. 2002). Je häufiger bestimmte Sequenzen vorkommen, desto höher ist die Kompressionsrate. Die Komplexität der Zeitreihen ergibt sich aus den unterschiedlichen interagierenden kardiovaskulären Regulationssystemen. Indirekt lassen sich somit über die Komplexität Rückschlüsse über das Zusammenspiel der Regelkreise ziehen und pathophysiologische Zustände

erkennen (Hoyer et al. 1997). In früheren Studien wurde gezeigt, dass sich kardiovaskuläre Dysfunktionen durch eine veränderte Komplexität der Herzfrequenzzeitreihe äußern (Ho et al. 1997, Guzzetti et al. 1996). Dabei gilt ein weniger komplexes Verhalten für ein reduziertes autonomes Regulationssystem (Goldberger 1996).

Für die verlustfreie Datenkompression erfolgte der LZ77-Algorithmus (Lempel und Ziv 1977), welcher in viele Datenkompressoren, wie z.B. Winzip® eingebaut ist (siehe Abbildung 8). Grundprinzip ist eine Schiebefenstertechnik. Eine Sequenz von Symbolen  $x = x_1, x_2, \dots$  mit einer Länge  $L$  aus einem vorgegebenen Alphabet  $\Theta$  der Größe  $|\Theta|$  wird komprimiert. Durch den Algorithmus werden zuvor gemessene Symbole hinterlegt, noch nicht kodierte Symbole gelangen in den Zwischenspeicher. Am Ende wird nach der größten Übereinstimmung der Länge zwischen den bereits kodierten und noch unkodierten Symbolen gesucht und die übereinstimmende Symbolfolge verschlüsselt.

Im Falle der HRV- Analyse ist die Signalquelle der Sinusknoten, welcher die Zeitreihe der RRI generiert. Das vorhandene Alphabet  $\Theta$  besteht also aus den verschiedenen RRI und somit aus einer endlichen Anzahl von Elementen (es werden ganze Zahlen verwendet).

Die Kompressionsentropie der Herzfrequenz ( $H_c$ ) als Index für Komplexität ist definiert als der Quotient der komprimierten zur originalen Zeitserienlänge (Baumert et al. 2004b, Voss et al. 2006).

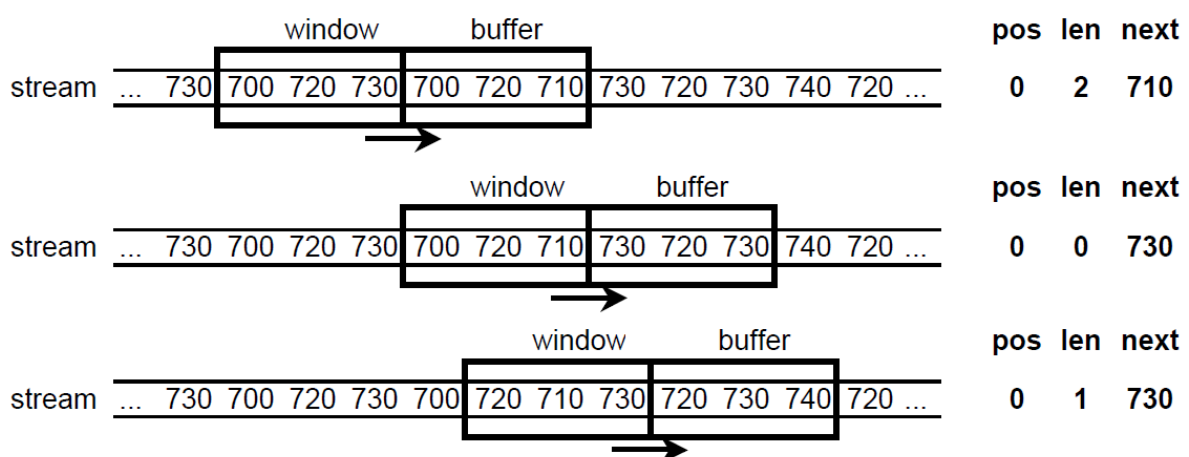


Abbildung 8: Schematische Darstellung des LZ77-Algorithmus anhand einer RRI-Zeitreihe. Fenster (window) und Puffer (buffer) werden über den Datenstrom (stream) geschoben und Übereinstimmungen gespeichert (pos, len, next) (aus Baumert et al. 2002)

In Untersuchungen konnte, neben der mittleren Herzfrequenz (meanNN), die Kompressionsentropie  $H_c$  als relevantes Analyseverfahren für die HRV etabliert werden. Eine geringere Komplexität der HRV deutet auf ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen hin (Baumert et al. 2002, Huikuri et al. 1996, Wessel et al. 2000). Zusammenfassend kann gesagt werden: je irregulärer und komplexer die HR-Zeitreihen sind, desto stabiler und anpassungsfähiger ist das zugrundeliegende System. Während der akuten Phase der Schizophrenie sind die Komplexitätsmaße der HRV signifikant reduziert (Bär et al. 2007a, Schulz et al. 2013, Bär 2015).

#### **3.4.4 Baroreflexsensitivität**

Auch für die BRS existieren verschiedene Analyseverfahren.

Durch die genaue Aufzeichnung der RRI und die kontinuierliche systolische Blutdruckmessung (sBP) ist eine Auswertung in Rahmen der Sequenzmethode möglich (Bertinieri et al. 1985). Hierfür werden die RR- und sBP-Intervallsequenzen von mindestens 3 aufeinander folgenden Herzschlägen miteinander verglichen. Der Anstieg (oder Abfall) des sBP führt zu einer Verlängerung (oder Verkürzung) des RRI. Aus dem Verhältnis von Veränderungen des sBP- und RR- Intervalls kann ein Regressionsgefälle errechnet und in [ms/ mmHg] angegeben werden. Die dabei entstandene Regressionslinie gilt als Index für die BRS. Unterschieden werden eine bradykarde Sequenz (bslope), welche den Mechanismus beschreibt, dass ein erhöhter sBP zu einem verlängerten RRI führt oder ein tachykarder Anstieg (tslope), wenn ein verringerter sBP zu einem verringerten RRI führt. Der bslope repräsentiert die Regressionslinie der klassischen spontanen BRS und der tslope gibt zusätzliche Informationen über die autonome kardiovaskuläre Funktion, insbesondere über brady- und tachykarde Fluktuationen (Malberg et al. 1999).

Auch für die BRS gibt es mittlerweile nicht- lineare Analyseverfahren, wie die symbolische Dynamik (JSD) (Baumert et al. 2002).

### 3.5 Statistische Berechnungen

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS für Windows (Version 18.0) durchgeführt. Zuerst erfolgte für alle gemessenen Parameter der Kolmogorow- Smirnow- Test zur Untersuchung auf Normalverteilung. Da die Bedingung der Normalverteilung nicht erfüllt war, musste die Logarithmierung der Werte durchgeführt werden. Folglich konnte für die anschließenden Berechnungen von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

Für die Auswertung der Mikrozirkulationsmessungen (PORH) wurde eine multivariate Analyse (MANOVA) mit dem Zwischen- Subjekt- Faktor „Gruppe“ zwischen den Kontrollen und den unmedizierten Patienten durchgeführt. Mittels der MANOVA können durch verschiedene Faktoren existierende Unterschiede zwischen Gruppen global untersucht werden (Backhaus et al. 2011). Die untersuchten Parameter waren Baseline, PORH Peak, Time to Peak, Slope und PORH Index 1, 3, 5. Für die weitere Kalkulation wurde für jeden Parameter das Verhältnis zum individuellen systolischen Blutdruck unter Ruhebedingungen ermittelt. Die dadurch entstandenen sBP-normalisierten Parameter sind weniger anfällig für den Einfluss des interindividuell unterschiedlichen Blutdrucks (Vuilleumier et al. 2002). Mit den sBP-normalisierten Parametern erfolgte eine MANOVA. Für die Darstellung der einzelnen signifikanten Unterschiede aus dem Globaleffekt heraus, erfolgte die univariate Varianzanalyse (ANOVA).

Zusätzlich wurden die PORH- Werte zum Pulsdruck (Differenz zwischen dem maximalen und minimalen Blutdruck während eines Herzschlags) und zur Herzfrequenz, durch Bildung des Quotienten, normalisiert. Auch hier folgte jeweils eine MANOVA, um den bestehenden Einfluss dieser Herz- Kreislauf- Parameter herauszurechnen (Vuilleumier et al. 2002).

Für die Parameter der Spektralanalyse (Kardiale, Respiratorische, Vaskulärmyogene, Sympathische und Endotheliale Aktivität) wurde eine MANOVA mit Messwertwiederholungen erstellt, wobei die Patienten und Kontrollen als Inter-Subjekt- Faktor „Gruppe“ und die Daten aus der sechsminütigen Hyperämie- und der Ruhephase als Intra- Subjekt- Faktor „Zeit“ eingesetzt wurden. Danach folgten für jeden Parameter eine ANOVA und der gepaarte t- Test für die deskriptive Statistik.

Um schließlich den Einfluss der Antipsychotika untersuchen zu können, fand eine zweite Messung der Patienten statt. Für die erneut bestimmten PORH- Parameter (Baseline/sBP, PORH Peak/sBP, Time to Peak/sBP, Slope/sBP, PORH Index 1/sBP, 3/sBP, 5/sBP) erfolgten ebenfalls zunächst eine MANOVA mit dem Inter- Subjekt- Faktor „Medikation“ und danach eine parameterspezifische ANOVA.

Zum Vergleich der 1. und 2. Messung der Patienten wurde eine Messwiederholungs- MANOVA für den Inter- Subjekt- Faktor „Medikation“ und den Intra- Subjekt- Faktor „Zeit“, mit den Parametern Kardiale, Respiratorische, Vaskulär- myogene, Sympathische und Endotheliale Aktivität, durchgeführt.

Alle berechneten MANOVA wurden nach Bonferroni- Holm korrigiert, um eine Alphafehler- Kumulierung zu minimieren.

Die Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  angenommen.

Auch die Auswertung der HRV- und BRS- Parameter fand nach diesem Prinzip statt. Zur Überprüfung der Gesamteffekte wurde eine MANOVA mit dem Inter-Subjekt- Faktor „Gruppe“ (Kontrollen und unmedizierte Patienten) für die Parameter HR, SDNN, RMSSD, LF, HF, LF/HF, Hc, bslope und tslope durchgeführt. Zur Aufschlüsselung der Unterschiede in die einzelnen Parameter erfolgte daraufhin die ANOVA.

Um ebenfalls den Effekt der Medikation untersuchen zu können, wurde auch hier für die angegebenen Parameter eine MANOVA für den Faktor „Gruppe“ (1. und 2. Messung) durchgeführt, wodurch die Werte der 1. Messung (unmedizierte Patienten) und der 2. Messung (medizierte Patienten) verglichen werden konnten. Auch für diese Parameter folgte die ANOVA.

Abschließend, zur Beurteilung des Einflusses der Krankheitsschwere, wurden Korrelationsanalysen nach Spearmans Rho zwischen den gemessenen Parametern des ANS und den Scoreergebnissen der psychopathologischen Skalen erstellt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Parameter des autonomen Nervensystems**

Beim Krankheitsbild der Schizophrenie, speziell zum Zeitpunkt der akuten Erkrankung, lassen sich neben der psychiatrischen Symptomatik auch deutliche Veränderungen des ANS nachweisen. Der Einfluss der antipsychotischen Medikation ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abschließend erforscht.

Die dargestellten Ergebnisse zwischen den Kontrollen und unmedizierten Patienten (1. Messung) wurden bereits in vorherigen Studien beobachtet. In dieser Arbeit konnten die bekannten Veränderungen bestätigt und dementsprechend ein Fundament für die nachfolgenden Messwiederholungen geschaffen werden.

Die folgenden Graphiken zeigen die Verteilung der Daten als Boxplot zwischen der 25. und 75. Perzentile, der horizontale Balken stellt den Median,  $\square$  den Mittelwert und x die 1. bzw. die 99. Perzentile dar.

#### **4.1.1 Kardiale Parameter**

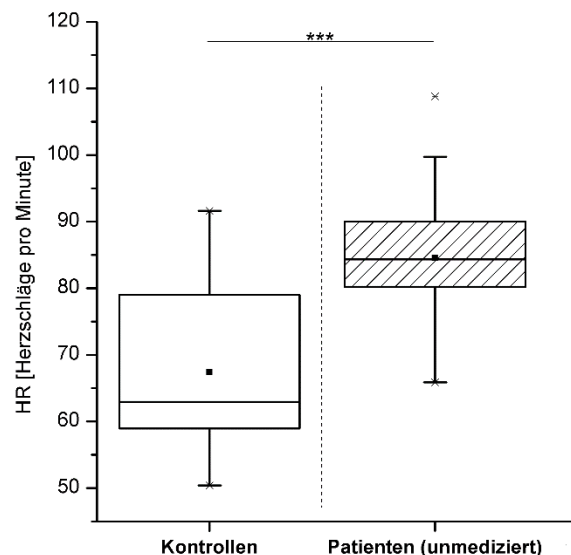
Die MANOVA zeigte signifikante Unterschiede für den Faktor „Gruppe“ zwischen den unmedizierten schizophrenen Patienten (1. Messung) und den Kontrollprobanden [ $F(6,31) = 5,08$ ;  $p < 0,001$ ] sowie zwischen Kontrollen und medizierten Patienten (2. Messung) [ $F(6,32) = 2,69$ ;  $p < 0,031$ ]. Die Signifikanz in der MANOVA spricht für einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen und erlaubt die nachfolgende Berechnung univariater ANOVA für jeden Parameter. Für die deskriptive Statistik wurde der gepaarte T- Test (siehe Tabelle 5) durchgeführt. Die Messwiederholungs- MANOVA zwischen den unmedizierten und medizierten Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,123$ ). Dementsprechend erfolgte keine weitere Testung zwischen den Patientengruppen.

Autonome Parameter	Aufnahmeuntersuchung			Folgeuntersuchung		
	Kontrollen	1.Messung Patienten	p	Kontrollen	2.Messung Patienten	p
Herzfrequenz [1/min]	67 ± 12	85 ± 9	0,0001	67 ± 12	82 ± 14	0,002
systol. BP [mmHg]	120 ± 11	136 ± 25	0,01	120 ± 11	122 ± 17	n.s.
distol. BP [mmHg]	80 ± 10	89 ± 13	0,017	80 ± 10	80 ± 12	n.s.
RMSSD [mmHg]	45,7 ± 5	21,3 ± 3	0,003	45,7 ± 5	25,2 ± 4	0,007
SDNN [mmHg]	51,5 ± 5	37,2 ± 4	0,03	51,5 ± 5	33,9 ± 4	0,015
LF/HF	2,4 ± 2	7,9 ± 1	0,003	2,4 ± 2	2,8 ± 2	n.s.
Hc	0,72 ± 0,1	0,59 ± 0,1	0,005	0,72 ± 0,1	0,58 ± 0,1	0,001
tslope [ms/mmHg]	18,1 ± 8	10,7 ± 7	0,017	18,1 ± 8	10,8 ± 6	0,006
bslope [ms/mmHg]	17,3 ± 8	10,1 ± 6	0,003	17,3 ± 8	10,8 ± 6	0,002

*Tabelle 5: Ergebnisse der autonomen Parameter (HR, HRV, BRS) im Vergleich zwischen Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung sowie der Folgeuntersuchung nach 7 Tagen*

### **Herzfrequenz**

Die Analyse der Herzfrequenz (siehe Abbildung 9) ergab eine signifikant erhöhte HR der unmedizierten schizophrenen Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden ( $F=20,55$ ;  $p<0,0001$ ), ebenso wie der medizierten Patienten zu den Kontrollprobanden ( $F=10,99$ ;  $p<0,002$ ).



*Abbildung 9: Vergleich der Herzfrequenz (HR) zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (\*\*\*)  $p<0,001$*

### **Zeitdomäne der Herzratenvariabilität**

Als Indikator für die Parasympathikus- Aktivität gilt der RMSSD. Dieser war sowohl bei den unmedizierten schizophrenen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $F=10,27$ ;  $p<0,003$ ) als auch zwischen den Kontrollen und Patienten zum Zeitpunkt der zweiten Messung ( $F=8,09$ ;  $p<0,007$ ) signifikant reduziert (siehe Abbildung 10).

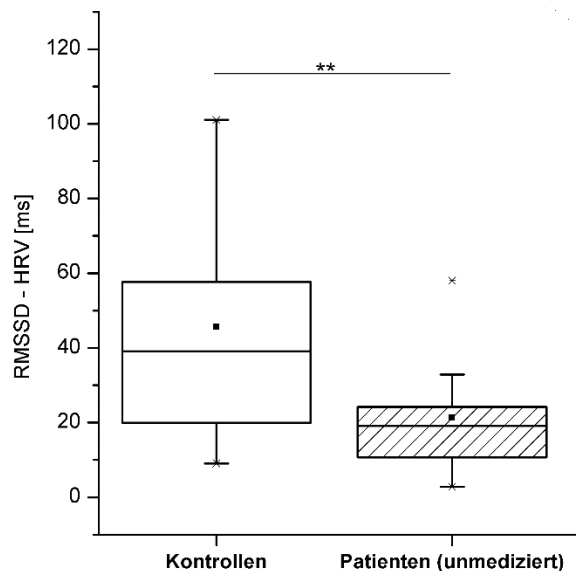


Abbildung 10: Vergleich des RMSSD- HRV zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (\*\*  $p<0,01$ )

### **Frequenzdomäne der Herzratenvariabilität**

Der Quotient LF/HF, welcher die sympathovagale Balance definiert, war bei der 1. Messung der schizophrenen Patienten im Gegensatz zu den Kontrollen erhöht, was für ein Überwiegen des Sympathikus spricht ( $F=10,17$ ;  $p<0,003$ ). Es zeigte sich keine Veränderung zwischen den Kontrollen und medizierten Patienten ( $p<0,455$ ), siehe Abbildung 11.



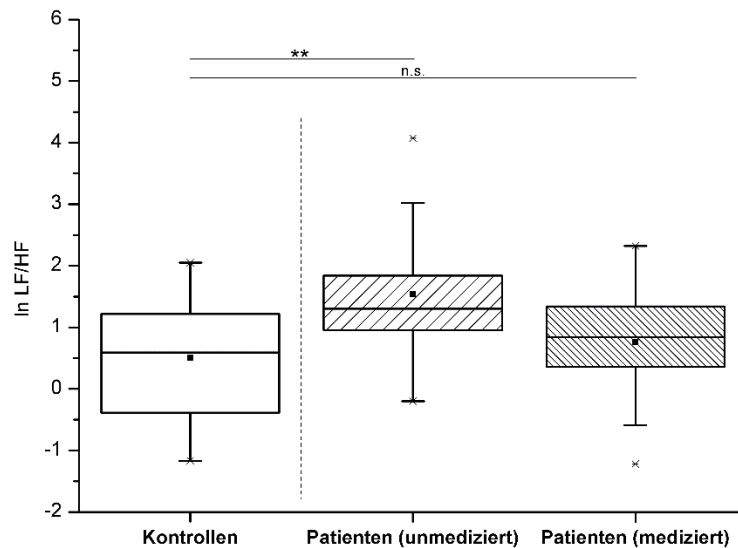


Abbildung 11: Vergleich des LF/HF- Quotienten zwischen Kontrollprobanden, unmedizierten und medizierten Patienten (\*\*  $p < 0,01$ ; n.s. nicht signifikant)

### Nicht lineare Analyse der Herzratenvariabilität

Sowohl in der unmedizierten ( $F=9,06$ ;  $p < 0,005$ ) als auch in der medizierten ( $F=13,51$ ;  $p < 0,001$ ) Patientengruppe war die Kompressionsentropie  $H_c$  im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant verringert (siehe Abbildung 12).

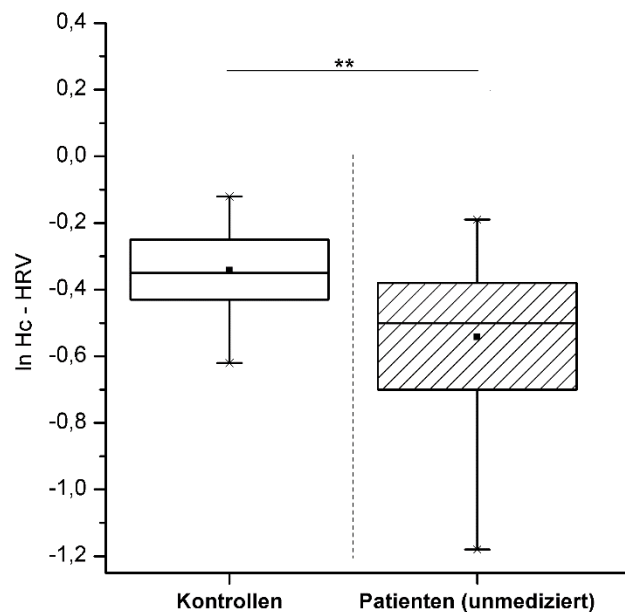


Abbildung 12: Vergleich der Kompressionsentropie  $H_c$  zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (\*\*  $p < 0,01$ )

#### 4.1.2 Baroreflexsensitivität

Der tachykarde Anstieg (tslope) als Index der BRS war bei beiden Messungen (1. Messung:  $F=6,24$ ;  $p<0,017$ ; 2. Messung:  $F=8,44$ ;  $p<0,006$ ) der schizophrenen Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert (siehe Abbildung 13).

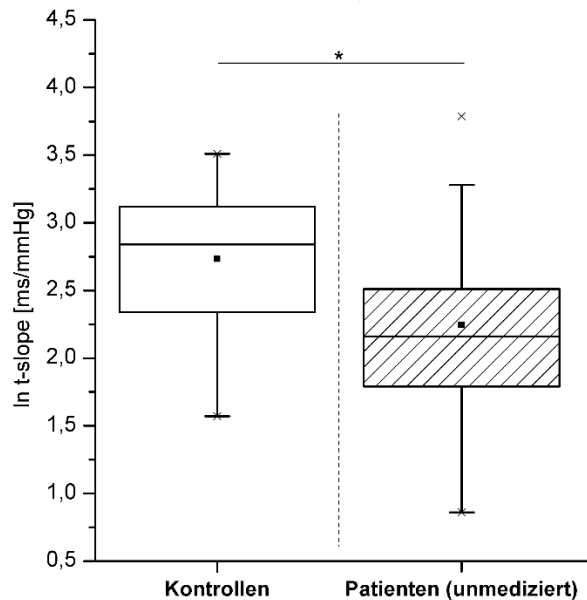


Abbildung 13: Vergleich des tslope zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (\* $p<0,05$ )

#### 4.1.3 Korrelation der autonomen Parameter mit der Psychopathologie

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den autonomen Parametern und der Psychopathologie.

## 4.2 Parameter der Mikrozirkulation

Die MANOVA zeigte signifikante Unterschiede für den Inter-Subjekt-Faktor „Gruppe“ zwischen den unmedizierten schizophrenen Patienten und der Kontrollgruppe [ $F(5,33) = 3,78$ ;  $p < 0,008$ ]. Dies spricht für einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen und erlaubt die nachfolgende Berechnung univariater Varianzanalysen für jeden Parameter (siehe Tabelle 6).

Ebenso zeigte die Messwiederholungs- MANOVA zwischen den unmedizierten und medizierten Patienten signifikante Unterschiede [ $F(5,15) = 3,06$ ;  $p < 0,042$ ], weshalb nachfolgend eine ANOVA durchgeführt worden. Für die deskriptive Statistik erfolgte der gepaarte T- Test (siehe Tabelle 7).

Die MANOVA zwischen Kontrollen und medizierten Patienten zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede [ $F(5,33) = 1,35$ ;  $p < 0,268$ ]. Hier erfolgte keine weitere Testung mittels ANOVA.

In den Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede der Hauttemperatur nachweisbar, weshalb diese nicht als Kofaktor berücksichtigt wurde.

#### 4.2.1 Untersuchungsergebnisse des PORH- Tests

	Aufnahmeuntersuchung			Folgeuntersuchung		
PORH- Test	Kontrollen	1.Messung Patienten	p	Kontrollen	2.Messung Patienten	p
lnBaseline [PU]	4,3 ± 0,4	4,4 ± 0,5	n.s.	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,6	n.s.
lnPORH-Peak [PU]	5,5 ± 0,2	5,5 ± 0,2	n.s.	5,5 ± 0,2	5,6 ± 0,3	n.s.
lnTime to Peak [s]	2,4 ± 0,2	2,0 ± 0,4	0,004	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,5	n.s.
lnSlope [PU/s]	3,2 ± 0,3	3,4 ± 0,5	n.s.	3,2 ± 0,3	3,5 ± 0,6	0,03
lnPORH Index 5	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,022	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,2	n.s.
<b>PORH- Test (Syst. BP normiert)</b>						
Baseline [PU/mmHg]	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	n.s.	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,6	n.s.
PORH-Peak [PU/mmHg]	0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,032	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3	n.s.
Time to Peak [s/mmHg]	2,4 ± 0,2	2,8 ± 0,5	0,001	2,4 ± 0,2	2,7 ± 0,6	n.s.
Slope [PU/(s*mmHg)]	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,5	n.s.	1,6 ± 0,3	1,3 ± 0,6	0,044
PORH Index 5 [1/mmHg]	4,4 ± 0,2	4,7 ± 0,3	0,007	4,4 ± 0,2	4,4 ± 0,3	n.s.
<b>PORH- Test (HR normiert)</b>						
Baseline [PU/min]	0,05 ± 0,4	0,05 ± 0,5	n.s.	0,05 ± 0,4	0,2 ± 0,6	n.s.
PORH-Peak [PU/min]	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,002	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,4	n.s.
Time to Peak [s/min]	1,8 ± 0,3	2,4 ± 0,4	0,001	1,8 ± 0,3	2,3 ± 0,6	0,008
Slope [PU/(s*min)]	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,5	n.s.	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,5	n.s.
PORH Index 5 [1/min]	3,8 ± 0,3	4,2 ± 0,2	0,001	3,8 ± 0,3	4,0 ± 0,3	n.s.
<b>PORH- Test (PP normiert)</b>						
Baseline [PU/mmHg]	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,6	n.s.	0,6 ± 0,4	0,5 ± 0,6	n.s.
PORH-Peak [PU/mmHg]	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,4	0,019	1,5 ± 0,3	1,9 ± 0,4	n.s.
Time to Peak [s/mmHg]	1,3 ± 0,3	1,8 ± 0,6	0,001	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,6	n.s.
Slope [PU/(s*mmHg)]	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,5	n.s.	0,5 ± 0,3	0,2 ± 0,6	n.s.
PORH Index 5 [1/mmHg]	3,3 ± 0,2	3,6 ± 0,5	0,03	3,3 ± 0,2	3,4 ± 0,4	n.s.

Tabelle 6: Ergebnisse der Parameter des PORH- Tests nach Normalisierung mit sBP, HR bzw. PP im Vergleich zwischen Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung sowie der Folgeuntersuchung nach 7d

	Messwiederholung		
<b>PORH- Test</b>	<b>1.Messung Patienten</b>	<b>2.Messung Patienten</b>	<b>p</b>
lnBaseline [PU]	4,4 ± 0,5	4,2 ± 0,6	n.s.
lnPORH-Peak [PU]	5,5 ± 0,2	5,6 ± 0,3	n.s.
lnTime to Peak [s]	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,5	n.s.
lnSlope [PU/s]	3,4 ± 0,5	3,5 ± 0,6	n.s.
lnPORH Index 5	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,019
<b>PORH- Test (Syst. BP normiert)</b>			
Baseline [PU/mmHg]	0,5 ± 0,5	0,6 ± 0,6	n.s.
PORH-Peak [PU/mmHg]	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,019
Time to Peak [s/mmHg]	2,8 ± 0,5	2,7 ± 0,6	n.s.
Slope [PU/(s*mmHg)]	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,6	n.s.
PORH Index 5 [1/mmHg]	4,7 ± 0,3	4,4 ± 0,3	0,001
<b>PORH- Test (HR normiert)</b>			
Baseline [PU/min]	0,05 ± 0,5	0,2 ± 0,6	n.s.
PORH-Peak [PU/min]	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,4	0,046
Time to Peak [s/min]	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,6	n.s.
Slope [PU/(s*min)]	1,0 ± 0,5	0,9 ± 0,5	n.s.
PORH Index 5 [1/min]	4,2 ± 0,2	4,0 ± 0,3	0,007
<b>PORH- Test (PP normiert)</b>			
Baseline [PU/mmHg]	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,6	n.s.
PORH-Peak [PU/mmHg]	1,2 ± 0,4	1,9 ± 0,4	0,046
Time to Peak [s/mmHg]	1,8 ± 0,6	1,6 ± 0,6	n.s.
Slope [PU/(s*mmHg)]	0,4 ± 0,5	0,2 ± 0,6	n.s.
PORH Index 5 [1/mmHg]	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,4	0,012

*Tabelle 7: Ergebnisse der Parameter des PORH- Tests nach Normalisierung mit sBP, HF bzw. PP im Vergleich zwischen der 1. und 2. Messung der schizophrenen Patienten*

Die kutane Mikrozirkulation unterliegt verschiedenen Einflüssen. Um diese möglichst gering zu halten, wurden alle Parameter mit dem individuellen systolischen Blutdruck, der Herzfrequenz und dem Pulse Pressure, der Differenz des systolischen und diastolischen Blutdrucks, normalisiert. Die Ergebnisse werden nun als Normalisierung mit dem systolischen Blutdruck (Parameter/SYS) dargestellt.

### **Baseline**

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der Hautdurchblutung unter Ruhebedingungen (Baseline/SYS) zwischen allen drei Gruppen.

### **PORH Peak**

Der maximale Blutfluss nach der Ischämiephase (PORH Peak/SYS) war bei den unmedizierten schizophrenen Patienten, sowohl im Vergleich zu den Kontrollen ( $F=4,94$ ;  $p<0,032$ ) als auch zu den medizierten Patienten ( $F=6,54$ ;  $p<0,019$ ), signifikant verringert. Zwischen den Kontrollprobanden und den medizierten Patienten gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied ( $p<0,444$ ), siehe Abbildung 14.

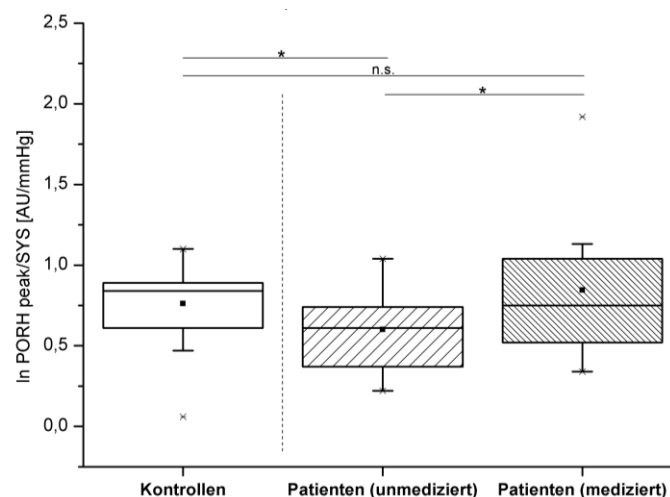


Abbildung 14: Vergleich des PORH Peak/SYS zwischen Kontrollprobanden, unmedizierten und medizierten Patienten (\* $p<0,05$ ; n.s. = nicht signifikant)

### **Time to Peak**

Es zeigte sich eine signifikante Verkürzung der Zeitdauer vom Startpunkt der Hyperämiephase bis zum maximalen Blutfluss (Tp/SYS) bei der Gruppe der unmedizierten schizophrenen Patienten im Vergleich zu den Kontrollen ( $F=15,74$ ;  $p<0,001$ ). Aber es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, sowohl beim Vergleich der Patientengruppen untereinander ( $p<0,223$ ) als auch bei den Kontrollen

mit den medizierten Patienten, hier stellte sich lediglich ein Trend dar ( $p < 0,073$ ), siehe Abbildung 15.

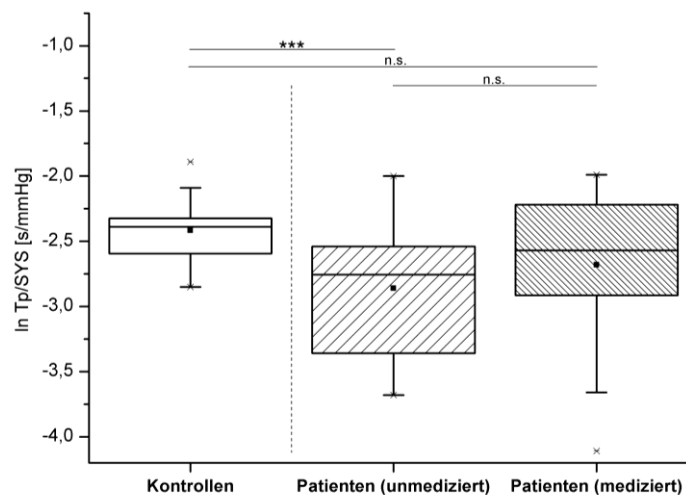


Abbildung 15: Vergleich des Time to Peak/SYS zwischen Kontrollprobanden, unmedizierten und medizierten Patienten (\*\* $p < 0,001$ ; n.s. = nicht signifikant)

### PORH Index 5

Ebenfalls signifikant verringert war der Index der Hyperämie (PORH Index 5/SYS) bei der 1. Messung der schizophrenen Patienten im Vergleich zu den Kontrollen ( $F=8,08$ ;  $p < 0,007$ ) und auch im Vergleich zur 2. Messung der Patienten ( $F=14,65$ ;  $p < 0,001$ ). Der Vergleich der Werte der Kontrollprobanden mit der 2. Messung der Patienten erbrachte keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,922$ ), siehe Abbildung 16.

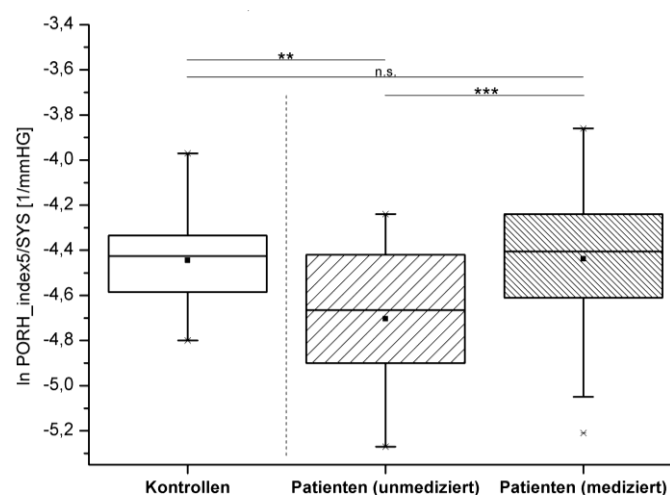


Abbildung 16: Vergleich des PORH Index 5/SYS zwischen Kontrollprobanden, unmedizierten und medizierten Patienten (\*\* $p < 0,001$ ; \* $p < 0,01$ ; n.s. = nicht signifikant)

## Slope

Der Anstieg der hyperämischen Antwort (Slope/SYS) war zwischen den unmedizierten Patienten und den Kontrollen ( $p < 0,201$ ) nicht signifikant verändert. Auch nicht zwischen den unmedizierten und medizierten Patienten ( $p < 0,198$ ), aber es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollen und den medizierten Patienten ( $F = 4,33$ ;  $p < 0,044$ ) dargestellt werden (siehe Abbildung 17).

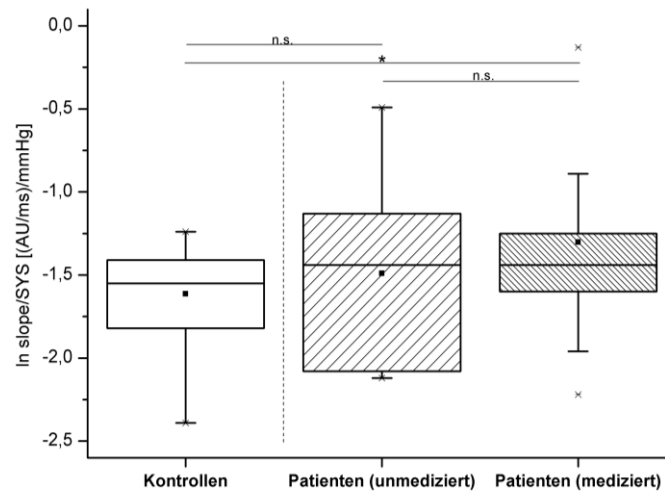


Abbildung 17: Vergleich des Slope zwischen Kontrollprobanden, unmedizierten und medizierten Patienten ( \*  $p < 0,05$ ; n.s. = nicht signifikant)

Betrachtet man die mit dem systolischen Blutdruck normalisierten Werte, ergeben sich folgenden Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt der 1. Messung der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden zeigt sich eine verminderte Ischämie- induzierte Hyperämieantwort (PORH Peak, Time to Peak). Außerdem ist die postokklusive Perfusion deutlich vermindert (PORH Index 5). Diese Ergebnisse konnten bereits in anderen Studien nachgewiesen werden (Israel et al. 2011).

Der Vergleich der medizierten Patienten (2. Messung) mit den Kontrollprobanden weist eine deutliche Veränderung zur 1. Messung auf. Die induzierte Hyperämie scheint ähnlich intensiv auszufallen wie bei den Kontrollprobanden, sodass sich keine signifikanten Veränderungen mehr finden lassen. Im Vergleich zur 1. Messung hat sich die PORH- Antwort verbessert.



#### 4.2.2 Untersuchungsergebnisse der Spektralanalyse

Zur Untersuchung der charakteristischen Einflussfaktoren auf die Hautdurchblutung erfolgte die Spektralanalyse des LDF- Signals. Dafür wurden zwei verschiedene Zeiträume untersucht, der Zeitraum von sechs Minuten vor der Ischämiephase als Ruhedurchblutung (Baseline) und der Zeitraum von sechs Minuten nach der Ischämiephase als Hyperämie. Entscheidend war die Maximalamplitude (Peak Amplitude) des charakteristischen Frequenzbereichs, die in ihrer Höhe stellvertretend als Einflussstärke des definierten Systems auf das gemessene LDF- Signal steht. Zur statistischen Analyse erfolgten multivariate Varianzanalysen mit Messwertwiederholungen (repeated measures MANOVA) mit dem Inter-Subjekt-Faktor „Gruppe“ (Kontrollen vs. Patienten 1. Messung) und dem Intra-Subjekt-Faktor „Zeit“ (Baseline und Hyperämie) für alle Parameter der Flowmotion (Endotheliale, Sympathische, Vaskulär- myogene, Respiratorische und Kardiale Aktivität).

Dabei konnten in der MANOVA der Aufnahmeuntersuchung (Kontrollen vs. 1. Messung Patienten) signifikante Unterschiede für den Intra- Subjekt- Faktor „Zeit“ ( $p < 0,001$ ), aber keine signifikanten Unterschiede für den Inter- Subjekt- Faktor „Gruppe“ ( $p < 0,802$ ) oder die Zeit x Gruppe- Interaktion ( $p < 0,236$ ) nachgewiesen werden.

Auch für die Folgeuntersuchung (Kontrollen vs. 2. Messung Patienten) fand zunächst eine Messwertwiederholungs- MANOVA mit den o.g. Faktoren statt. Diesmal waren sowohl für den Intra- Subjekt- Faktor „Zeit“ ( $p < 0,001$ ) als auch für die Zeit x Gruppe- Interaktion ( $p < 0,047$ ) signifikante Unterschiede nachweisbar. Deshalb erfolgte hier die ANOVA. Für den für die sympathische Aktivität typischen Frequenzbereich in der Baseline- Phase ergab sich ein signifikanter Effekt zwischen den Kontrollen und den Patienten zum Zeitpunkt der 2. Messung ( $p < 0,022$ ). In der endothelialen ( $p < 0,063$ ) und myogenen ( $p < 0,059$ ) Aktivität konnte ein Trend beobachtet werden. Für die deskriptive Statistik wurde der gepaarte T- Test (siehe Tabelle 8) durchgeführt.

Abschließend erfolgte der Vergleich der Ergebnisse der Spektralanalyse zwischen den Patientengruppen (1. Messung vs. 2.Messung). In der Messwertwiederholungs- MANOVA war wieder für den Intra- Subjekt Faktor „Zeit“ ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) nachweisbar. Die ANOVA erbrachte signifikante Unterschiede der für die sympathische ( $p < 0,045$ ) und die myogene ( $p < 0,023$ ) Aktivität typischen Frequenzbereiche in der Baseline- Phase. Auch hier folgte der gepaarte T- Test für die deskriptive Statistik (siehe Tabelle 9).

	Aufnahmeuntersuchung			Folgeuntersuchung		
<b>Spektralanalyse</b> Peakamplitude [PSD]	<b>Kontrollen</b>	<b>1. Messung</b>  <b>Patienten</b>	<b>p</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>2.Messung</b>  <b>Patienten</b>	<b>p</b>
	Median ± SD	Median ± SD		Median ± SD	Median ± SD	
<b>Endothelial</b>						
Baseline	14,72 ± 0,62	14,62 ± 0,58	n.s.	14,72 ± 0,62	14,32 ± 0,7	n.s.
Hyperämie	15,55 ± 0,61	15,61 ± 0,36	n.s.	15,55 ± 0,61	15,51 ± 0,43	n.s.
<b>Sympathisch</b>						
Baseline	15,04 ± 0,61	14,96 ± 0,52	n.s.	15,04 ± 0,61	14,61 ± 0,53	<0,022
Hyperämie	15,58 ± 0,59	15,68 ± 0,48	n.s.	15,58 ± 0,59	15,59 ± 0,47	n.s.
<b>Myologisch</b>						
Baseline	14,76 ± 0,64	14,75 ± 0,41	n.s.	14,76 ± 0,64	14,42 ± 0,47	n.s.
Hyperämie	14,98 ± 0,62	15,18 ± 0,54	n.s.	14,98 ± 0,62	15,01 ± 0,48	n.s.
<b>Respiratorisch</b>						
Baseline	15,16 ± 0,5	15,21 ± 0,43	n.s.	15,16 ± 0,5	14,98 ± 0,47	n.s.
Hyperämie	15,31 ± 0,43	15,52 ± 0,54	n.s.	15,31 ± 0,43	15,45 ± 0,45	n.s.
<b>Kardial</b>						
Baseline	16,1 ± 0,39	16,13 ± 0,32	n.s.	16,1 ± 0,39	15,89 ± 0,48	n.s.
Hyperämie	16,27 ± 0,38	16,38 ± 0,36	n.s.	16,27 ± 0,38	16,25 ± 0,37	n.s.

*Tabelle 8: Parameter der Flowmotion unterteilt in die 5 Frequenzbereiche (Endotheliale, sympathische, Vaskulär-myogene, Respiratorische und Kardiale Aktivität) im Vergleich zwischen Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung sowie der Folgeuntersuchung nach 7d*

	<b>Messwiederholung</b>		
<b>Spektralanalyse</b> Peakamplitude [PSD]	<b>1. Messung</b>  <b>Patienten</b>	<b>2. Messung</b>  <b>Patienten</b>	<b>p</b>
	Median $\pm$ SD	Median $\pm$ SD	
<b>Endothelial</b>			
Baseline	14,62 $\pm$ 0,58	14,32 $\pm$ 0,7	n.s.
Hyperämie	15,61 $\pm$ 0,36	15,51 $\pm$ 0,43	n.s.
<b>Sympathisch</b>			
Baseline	14,96 $\pm$ 0,52	14,61 $\pm$ 0,53	<0,045
Hyperämie	15,68 $\pm$ 0,48	15,59 $\pm$ 0,47	n.s.
<b>Myologisch</b>			
Baseline	14,75 $\pm$ 0,41	14,42 $\pm$ 0,47	<0,023
Hyperämie	15,18 $\pm$ 0,54	15,01 $\pm$ 0,48	n.s.
<b>Respiratorisch</b>			
Baseline	15,21 $\pm$ 0,43	14,98 $\pm$ 0,47	n.s.
Hyperämie	15,52 $\pm$ 0,54	15,45 $\pm$ 0,45	n.s.
<b>Kardial</b>			
Baseline	16,13 $\pm$ 0,32	15,89 $\pm$ 0,48	n.s.
Hyperämie	16,38 $\pm$ 0,36	16,25 $\pm$ 0,37	n.s.

*Tabelle 9: Parameter der Flowmotion unterteilt in die 5 Frequenzbereiche (Endotheliale, sympathische, Vaskulär-myogene, Respiratorische und Kardiale Aktivität) im Vergleich zwischen der 1. und 2. Messung der schizophrenen Patienten*

Der Vergleich des Intra- Subjekt- Faktors „Zeit“ zwischen den Gruppen erbrachte bei jeder Messung hochsignifikante Unterschiede zwischen der Baseline- und der Hyperämiephase.

Allerdings erbrachte die Analyse des LDF- Signals keinen Unterschied zwischen der Gefäßantwort der Kontrollprobanden und der der unmedizierten Patienten (1. Messung). Dagegen fanden sich signifikante Unterschiede zwischen der sympathischen Vasomotion der Kontrollen und der medizierten Patienten, als auch der Patientengruppen untereinander unter Baselinebedingungen. Die sympathische Aktivität stellte sich bei der 2. Messung der Patienten jeweils verringert dar (siehe Abbildung 18)

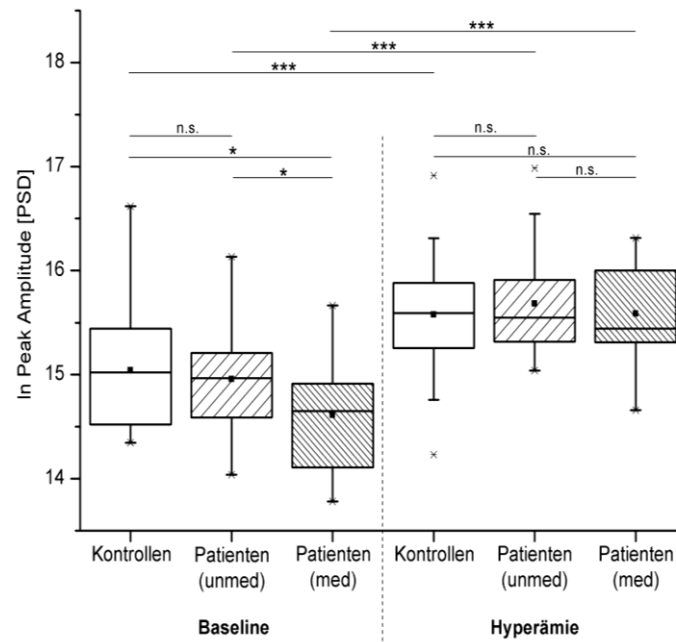


Abbildung 18: Vergleich der sympathischen Aktivität zwischen Kontrollprobanden, unmedizierten und medizierten Patienten unter Ruhebedingungen (Baseline) und während der Hyperämie ( \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*  $p < 0,05$ ; n.s. = nicht signifikant)

Auch bei der Untersuchung der Gefäßmuskelaktivität fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen unter Baselinebedingungen. Hier ist die myogene Aktivität ebenfalls bei der 2. Messung der Patienten im Vergleich zur 1. Messung verringert (siehe Abbildung 19).

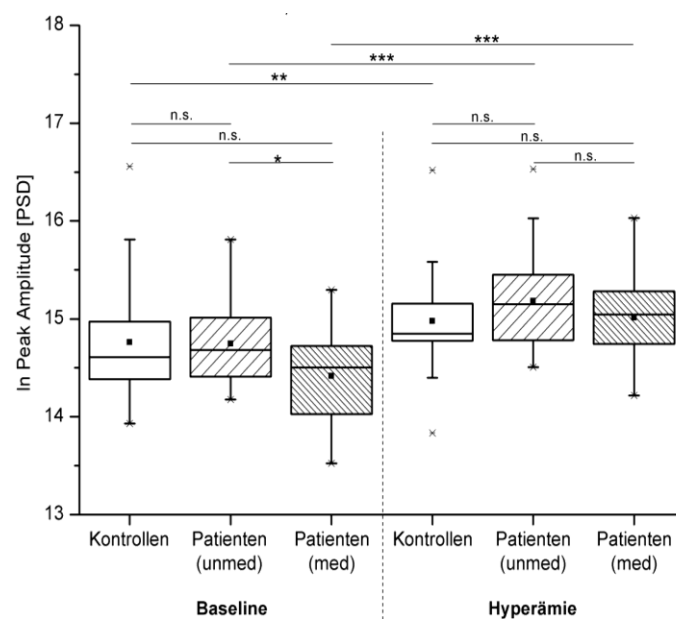


Abbildung 19: Vergleich der myogenen Aktivität zwischen Kontrollprobanden, unmedizierten und medizierten Patienten unter Ruhebedingungen (Baseline) und während der Hyperämie ( \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*  $p < 0,05$ ; n.s. = nicht signifikant)

#### 4.2.3 Korrelation der Parameter der Mikrozirkulation mit der Psychopathologie

Mittels der Korrelationsanalyse nach Pearson ergaben sich ein Zusammenhang zwischen der endothelialen Aktivität unter Ruhebedingungen (Baseline) und der PANSS- Positivskala ( $r = 0,349$ ;  $p < 0,027$ ) sowie zwischen der sympathischen Aktivität unter Ruhebedingungen (Baseline) und der PANSS- Positivskala ( $r = 0,402$ ;  $p < 0,01$ ). Letztere wird exemplarisch dargestellt (siehe Abbildung 20).

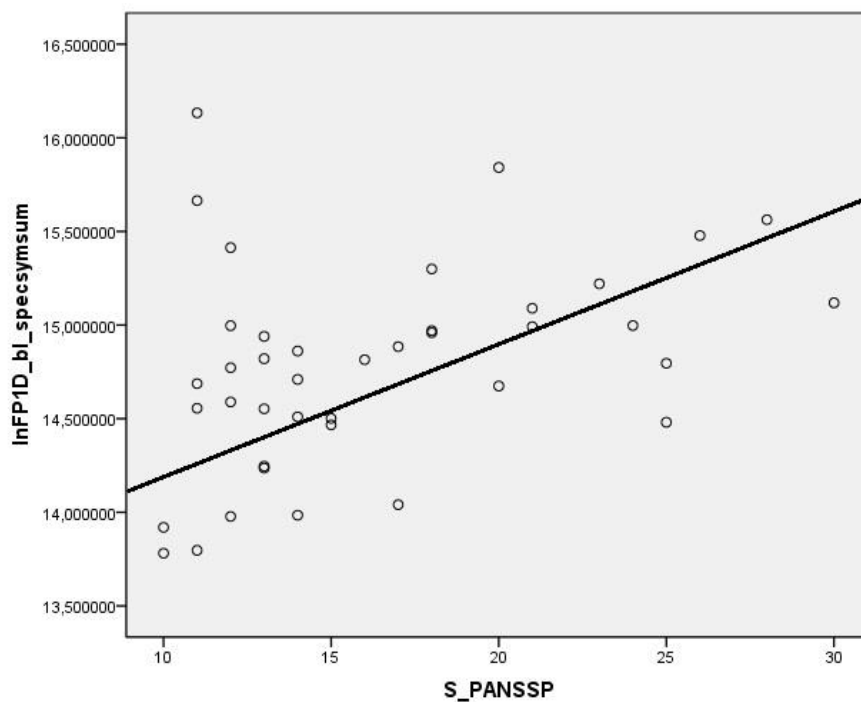


Abbildung 20: Korrelation zwischen der sympathischen Aktivität und der PANSS-Positivskala

## **5 Diskussion**

### **5.1 Endotheliale Dysfunktion – Hyperämische Antwort im PORH- Test**

#### **5.1.1 Veränderungen während der akuten Psychose**

Das insgesamt 2- bis 3- fach erhöhte Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung (Olbrich et al. 2004) lässt sich einerseits durch die hohe Suizidrate (Inskip et al. 1998, Hennekens et al. 2005) und andererseits durch natürliche Todesursachen, infolge des ungesunden Lebensstils, erklären (McCreadie 2003, Procyshyn et al. 2004). Auch Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, wie ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkte oder Schlaganfälle, tragen einen entscheidenden Anteil bei (Fan et al. 2013). Die endotheliale Dysfunktion (ED) gilt als prognostischer Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Heitzer et al. 2001, Bonetti et al. 2003, Lerman und Zeiher 2005) und konnte bereits bei medikamentennaiven schizophrenen Patienten in der akuten Psychose nachgewiesen werden (Israel et al. 2011).

Die Reproduktion entsprechender Ergebnisse im Rahmen der 1. Messung stand somit im Vordergrund, um eine valide Vergleichsgrundlage im Hinblick auf die 2. Messung zu schaffen.

Da das Krankheitsbild der Schizophrenie mit veränderten Herz- Kreislauf- Parametern einhergeht, erfolgte die Korrektur aller Parameter des PORH- Tests mit dem systolischen Blutdruck, mit dem Pulsdruck und der Herzfrequenz, um deren Einfluss interindividuellen Einfluss gering zu halten. Ein weiterer wichtiger Einfluss auf die kutane Mikrozirkulation ist die Oberflächentemperatur. Diese wies allerdings in allen untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

In der 1. Messung konnte das Ergebnis der Studie von Israel et al. (2011) reproduziert werden. Der Vergleich der Kontrollprobanden und der unmedizierten schizophrenen Patienten zeigte eine signifikant verminderte hyperämische Antwort in der Patientengruppe. Das Perfusionsmaximum (PORH Peak/ SYS) war signifikant verringert und wurde in verkürzter Zeit (Time to Peak/ SYS) erreicht, danach kam es zu einem raschen Abfall der Perfusion auf das Basisniveau. Die gesamte hyperämische Perfusion (PORH Index 5/ SYS) war verringert.

Der PORH- Test gilt als etabliertes Verfahren zur Untersuchung der Endothelfunktion (Kubli et al. 2000, Ghazanfari et al. 2002, Lima und Bakker 2005). Nach einer Ischämiephase durch Okklusion der versorgenden Arterie folgt eine Durchblutungssteigerung des nachgeschalteten Gewebes. Der vorübergehende Anstieg der Durchblutung wird als postokklusive reaktive Hyperämie (PORH) bezeichnet. Hierdurch soll die zuvor entstandene Sauerstoffschuld ausgeglichen werden. Dieser Mechanismus wirkt hauptsächlich im Bereich der Mikrozirkulation, konnte aber auch an Koronargefäßen beobachtet werden. Er erklärt sich einerseits durch metabolische Mechanismen. So kommt es bei Abnahme des Sauerstoff- oder Erhöhung des Kohlenstoffdioxid- Partialdrucks zu einer Vasodilatation mit Durchblutungssteigerung, auch die Steigerung der Protonenkonzentration und Adenosin führen zur Vasodilatation (Sokolow und McIlroy 1985, Loscalzo und Vita 1994, Schmidt et al. 2010). Andererseits spielt das endothelial gebildete Stickstoffmonoxid (NO) eine entscheidende Rolle (Nohria et al. 2006). Durch Scherkräfte (z.B. Vasokonstriktion) kommt es zur NO- Freisetzung (Schmidt et al. 2010, Sokolow und McIlroy 1985), welches über die NO/ cGMP- vermittelte Signaltransduktionskaskade eine Gefäßrelaxation und Thrombozytenaggregationshemmung bewirkt (Lange 2006). NO schwächt außerdem die Sympathikus- vermittelte Vasokonstriktion ab (Durand et al. 2005). Bereits unter präarteriosklerotischen Bedingungen verlieren die Endothelzellen die Fähigkeit bioaktives NO zu produzieren. Daraus resultieren eine erhöhte Expression von vasokonstriktorisches, proinflammatorischen und prothrombotischen Faktoren und somit die Verringerung des protektiven, anti- atherosklerotischen Prinzips (Vita 2005, Lorenzo und Minson 2007). Wird die NO- Synthese experimentell mittels eines Arginin- Analogon (L-NAME) gehemmt, konnte bei konstanter Ruhedurchblutung eine signifikant verringerte PORH bei gesunden Probanden nachgewiesen werden (Nohria et al. 2006).

Im Blut von medikamentennaiven schizophrenen Patienten konnte eine verringerte NO- Konzentration im Vergleich zu gesunden Personen gemessen werden. Dadurch könnte die reduzierte PORH erklärt werden (Dietrich-Muszalska et al. 2015).

Die verschlechterte Hyperämieantwort spiegelt eine endotheliale Dysfunktion wider und geht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher (Schachinger et al. 2000, Kuvin et al. 2001, Bonetti et al. 2004).

Der Einfluss vasodilatierender Prostaglandine auf die PORH wird regelmäßig diskutiert. Einige Studien sprechen für einen Einfluss der Metaboliten des COX-Pathways, während andere diese als untergeordnet einschätzen, da die Blockade des COX- Signalwegs zu keiner signifikanten Veränderung der PORH führte (Lorenzo und Minson 2007, Pasche et al. 2013, Hellmann et al. 2015).

Auch spezielle Calciumkanäle, welche durch Stimuli, wie Bradykinin, Scherkräfte oder pulsierende Dehnungsreize, geöffnet werden, führen zur Relaxation der glatten Muskelzelle. Werden sie inhibiert, ist bei gesunden Probanden eine signifikant verringerte Hyperämieantwort, sowohl des PORH Peak als auch der Indices nachweisbar (Lorenzo und Minson 2007).

Neben den geschilderten lokalen Mechanismen gibt es übergeordnete nervale Einflüsse, welche beispielsweise die Reaktion der kutanen Mikrozirkulation auf Wärmereize beeinflussen. Bekannt ist, dass die Nervenblockade mittels EMLA® - Salbe eine Verschlechterung der PORH bewirkt (Lorenzo und Minson 2007).

Dabei existieren zwei aktive Einflüsse des sympathischen Nervensystems. Ein adrenerg- vasokonstriktorisches System, welches zur Aufrechterhaltung des Gefäßtonus in Ruhe beiträgt, und ein cholinerg- vasodilatatorisches System, welches über die Freisetzung von Acetylcholin und einen bis dahin noch unbekannten Neurotransmitter die Gefäßfunktion steuert (Kellogg et al. 1995). Es ist bekannt, dass die Mechanismen komplexer sind, als damals vermutet. So scheinen verschiedene Vasodilatoren die aktive neurogen vermittelte Vasodilatation zu beeinflussen. Untersucht wurden das Vasoaktive Intestinale Peptid (VIP), Substanz P/ Neurokinin-1- Rezeptoren, Histamin und Prostaglandine (Charkoudian 2010) sowie NO, welches über die neurogene NOS (nNOS) synthetisiert wird und somit zentralen Kontrollmechanismen unterworfen ist (Kellogg et al. 2008).

Interessanterweise scheinen die schnelleren nervalen Mechanismen die erste Phase und die lokale, etwas langsamere, NO- Produktion die spätere Phase der Vasodilatation zu bewirken (Joannides et al. 1995, Tagawa et al. 2005).

Die aktive Vasodilatation wird außerdem von verschiedenen Einflussfaktoren, wie dem Alter (Holowatz und Kenney 2010), der Körperlage, dem Hydratationszustand, dem Menstruationszyklus und dem Trainingszustand beeinflusst (Charkoudian 2010).



Für die beobachteten Effekte während der 1. Messung der schizophrenen Patienten war möglicherweise die Verschlechterung der frühen Phase der Hyperämie, welche maßgeblich durch nervale Einflüsse gesteuert wird, verantwortlich. Dies ließe sich durch ein Ungleichgewicht des ANS zugunsten des Sympathikus während der akuten Krankheitsphase erklären. Entweder konnten diese Veränderungen im Verlauf nicht mehr ausgeglichen werden oder die PORH insgesamt, also auch die Freisetzung von NO durch die Endothelzellen, war verschlechtert. Diese Vermutung würde durch den verringerten PORH Index 5 gestützt werden.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine verschlechterte PORH. Daraus lässt sich eine endotheliale Dysfunktion ableiten (Cracowski et al. 2006), wie sie auch bei anderen Erkrankungen mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität, wie Diabetes mellitus (Ravikumar et al. 2002), pAVK (Payvandi et al. 2009), Hyperlipidämie (Watts et al. 2001), Cushing Syndrom (Prazny et al. 2008) und Nikotinabusus (Gaenger et al. 2001), beschrieben wurde (Prazny et al. 2008, Rousseau et al. 2009).

### **5.1.2 Der Einfluss der antipsychotischen Medikation auf die PORH**

Der Einfluss der antipsychotischen Medikation auf das kardiovaskuläre Risiko und somit die Mortalität der schizophrenen Patienten steht immer mehr im Fokus aktueller Untersuchungen. Eine Schwierigkeit besteht darin, die natürlichen Folgen und den Verlauf des zugrundeliegenden Krankheitsbildes vom Medikamenteneinfluss zu trennen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Antipsychotika auf die Endothelfunktion der schizophrenen Patienten zu untersuchen. Auch für diese Fragestellung wurde der PORH- Test verwendet. Entscheidend für die Untersuchung der peripheren Mikrozirkulation ist, dass die Perfusion in der Peripherie stellvertretend für die zentrale Perfusion am Herzmuskel steht (Anderson et al. 1995). Eine verminderte hyperämische Antwort ist ein Indikator für eine endothelialen Dysfunktion. Neuartig war, dass eine Patientengruppe zu zwei verschiedenen Zeitpunkten untersucht wurde. Während der akuten Psychose, ohne den Einfluss der Antipsychotika, und 7 Tage nach kontinuierlicher antipsychotischer Therapie.

Die zugrundeliegende Hypothese besagte, dass sich die ED unter der Antipsychotikatherapie weiter verschlechtern würde.

Allerdings zeigte sich eine normalisierte hyperämische Antwort, welche mit derer der Kontrollprobanden vergleichbar war. Das Perfusionsmaximum (PORH Peak/ SYS) und auch die Zeit, bis zum Erreichen dessen (Time to Peak/ SYS), zeigten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich mit den Kontrollpersonen. Ebenso schien die gesamte hyperämische Reaktion verbessert zu sein, denn der PORH Index 5/ SYS wies keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollprobanden auf.

Durch den Vergleich der Werte der Patientenmessungen untereinander (1. Messung vs. 2. Messung), wurde das Ergebnis noch deutlicher, da sich hier sowohl PORH Peak/ SYS als auch PORH Index 5/ SYS signifikant unterschieden. Dabei ist der PORH Peak/ SYS zum Zeitpunkt der 2. Messung deutlich ausgeprägter und der PORH Index 5/ SYS vergrößert. Die Zeit bis zum Erreichen des Peaks (Time to Peak/ SYS) wies lediglich einen Trend, aber keinen signifikanten Unterschied auf.

Die Ergebnisse deuten auf eine verbesserte reaktive Vasodilatation hin. Dabei ist sowohl die frühe, neural beeinflusste Phase als auch die späte, durch NO und Adenosin beeinflusste Phase verbessert. In der Endkonsequenz würde dies, im Vergleich zum akuten Erkrankungszeitpunkt ohne Medikation, auf eine verbesserte endotheliale Funktion unter Medikation hinweisen. Möglicherweise spielt die Dysregulation des ANS zum Zeitpunkt der akuten Psychose eine größere Rolle auf die PORH als bisher angenommen.

Auch andere Untersucher (Protopopova et al. 2014) verglichen physikalisch gesunde, schizophrene Patienten, welche seit mindestens 3 Monaten eine regelmäßige antipsychotische Therapie erhielten, mit einer gematchten Kontrollgruppe und konnten keine signifikanten Veränderungen im PORH- Test nachweisen.

Denkbar ist, dass die akute Psychose mit einer ausgeprägten sympathovagalen Dysbalance einhergeht und deshalb zu einer deutlichen Verschlechterung der PORH führt (Protopopova et al. 2014), welche sich im Verlauf wieder verbessert.

Letztlich weisen die Ergebnisse auf eine normalisierte Hyperämieantwort unter antipsychotischer Medikation hin. Betrachtet man die zugrundeliegenden Mechanismen der PORH, kann dies durchaus durch den veränderten neuralen Einfluss (Kellogg et al. 1995) während der akuten Psychose und unter Medikation erklärt werden. Da die Patientengruppe bereits eine Woche nach der akuten Exacerbation untersucht wurde, waren zu diesem Zeitpunkt noch keine Langzeitveränderungen, wie Gewichtszunahme oder prädiabetische Stoffwechsellaage, durch die Medikation zu erwarten. Möglicherweise konnte also nur

der kurzfristige, dämpfende Einfluss der Medikation untersucht werden, welcher durch die deutliche Verbesserung der psychopathologischen Scores nachweisbar war. Regelmäßige Folgeuntersuchungen der gleichen Patienten nach ca. sechs Monaten wären aufschlussreich.

Möglicherweise ergibt sich das erhöhte kardiovaskuläre Risiko auch aus der Häufigkeit der akuten Exacerbationen und eine stabile medikamentöse Einstellung wirkt sich protektiv aus. Das erhöhte Mortalitätsrisiko schizophrener Patienten ist bekannt, allerdings gibt es Studien in denen keine weitere Risikoerhöhung der Schizophrenen durch Antipsychotika nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz dazu war eine Risikoerhöhung bei nicht- schizophrenen Patienten nachweisbar, welche mit Neuroleptika behandelt wurden (Suvisaari et al. 2013).

Auch die Krankheitsdauer scheint einen entscheidenden Einfluss zu haben. Bei schizophrenen Patienten, unter antipsychotischer Medikation, mit einer Erkrankungsdauer von mindestens 5 Jahren konnten eindeutige Veränderungen der Mikrozirkulation nachgewiesen werden (Vetter et al. 2015). Jedoch bestanden in der untersuchten Patientengruppe bereits weitere Risikofaktoren und einige Patienten erhielten Antihypertensiva, Lipidsenker oder eine antidiabetische Medikation. In der vorliegenden Arbeit erhielten 7 Personen die Erstdiagnose einer paranoiden Schizophrenie. Krankheitsbilder, wie eine therapiebedürftige arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus, galten als Ausschlusskriterium.

Interessant ist, dass die antipsychotische Medikation bei schizophrenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weder zu einer erhöhten Komplikationsrate noch zu einer Steigerung der Mortalität führt. Im Vergleich zu nicht behandelten schizophrenen Patienten ist sogar eine Verringerung des Risikos nachweisbar (Wu und Gau, 2016).

Durch die erzielten Ergebnisse kann die These, dass die neuroleptische Medikation die endotheliale Dysfunktion und somit das kardiovaskuläre Risiko erhöht, nicht bestätigt werden. Vielmehr scheint sie zu einer Verbesserung der ED zu führen.

### 5.1.3 Spektralanalyse des LDF- Signals

Die Vasomotion beschreibt die oszillierende Änderung des Gefäßdurchmessers der Arteriolen. Durch die rhythmischen Bewegungen der Gefäßwand können sowohl der periphere Widerstand als auch der Blutfluss reguliert und den Bedürfnissen des Gewebes angepasst werden. Sie treten verstärkt in Situationen mit einer verminderten Perfusion auf (Intaglietta 1990). Um die Vasomotion untersuchen zu können, erfolgte die Spektralanalyse des LDF- Signals. Sie ermöglicht die Aufschlüsselung des Signals in einzelne Frequenzbereiche, welche wiederum die endotheliale, sympathische, vaskulär- myogene, respiratorische und kardiale Aktivität widerspiegeln (Stefanovska et al. 1999).

Zwischen der Ruhe- und Hyperämiephase waren in jeder Untersuchungsgruppe (Intrasubjektfaktor „Zeit“) signifikante Unterschiede aller Frequenzbereiche nachweisbar.

Zwischen den Kontrollprobanden und den Patienten zum Zeitpunkt der 1. Messung konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu bekannten Studien (Israel et al. 2011, Seeck et al. 2011), welche zumindest für die respiratorische oder kardiale Aktivität einen signifikanten Unterschied unter Ruhebedingungen nachweisen konnten. Da sowohl eine erhöhte Atemfrequenz (Peupelmann et al. 2009) als auch eine gesteigerte Sympathikusaktivität (Bär et al. 2007a, 2008a) während der akuten Psychose beobachtet wurden, müssen die vorliegenden Ergebnisse kritisch hinterfragt werden.

Interessanterweise konnten signifikante Veränderungen unter Ruhebedingungen zwischen den Patientengruppen (1. Messung vs. 2. Messung) nachgewiesen werden. Es zeigten sich Unterschiede in der sympathischen und myogenen Aktivität. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Sympathikusaktivität unter antipsychotischer Medikation reduziert werden konnte. Das Ergebnis wird durch die Normalisierung der sympathovagalen Balance (siehe Ergebnisteil: LF/ HF- Quotient) in der Medikamentengruppe untermauert. Die Antipsychotika scheinen das Ungleichgewicht des ANS zugunsten des Parasympathikus zu verschieben, was sich wiederum positiv auf die Endothelfunktion auswirkt. Da die Spektralanalyse der 1. Messung allerdings deutliche Unterschiede zu veröffentlichten Studien aufweist, sind auch die Ergebnisse

der 2. Messung kritisch zu hinterfragen und die hier diskutierten Schlussfolgerungen nicht valide.

Die Korrelationsanalyse erbrachte einen positiven Zusammenhang zwischen der schizophrenen Symptomatik anhand der PANSS- Positivskala und der sympathischen sowie myogenen Aktivität. Dies unterstreicht, dass zum Zeitpunkt der akuten Psychose eine höhere sympathische Aktivität, mit stärker ausgeprägten psychotischen Symptomen, vorlag als zum Zeitpunkt der 2. Messung.

## **5.2 Autonome Dysfunktion – Veränderungen der autonomen Parameter**

### **5.2.1 Veränderungen der kardialen Parameter im akuten Krankheitsstadium der Schizophrenie und unter antipsychotischer Medikation**

Auch die HRV schizophrener Patienten während der akuten Psychose wurde schon eingehend untersucht, weshalb auch hier die 1. Messung der Patientengruppe als Vergleichsgrundlage dienen soll.

In verschiedenen Studien wurden eine signifikant erhöhte Herzfrequenz sowie eine verringerte HRV während der akuten Psychose bei medikamentennaiven schizophrenen Patienten nachgewiesen (Toichi et al. 1999, Böttger et al. 2006, Bär et al. 2007a). Entsprechende Veränderungen konnten auch in der Patientengruppe beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der 1. Messung war die Herzfrequenz der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant erhöht.

Unter physiologischen Bedingungen sind die Abstände aufeinanderfolgender Herzschläge (RRI) nicht gleich lang, sondern sie schwanken um einen Mittelwert. Die Quantifizierung dieser Schwankungen wird als HRV bezeichnet. Da die HRV parasymphatischen und sympathischen Einflüssen auf der Ebene des Sinusknotens unterliegt, lassen sich Rückschlüsse auf die Funktion des autonomen Nervensystems ziehen (Birkhofer et al. 2005).

### ***Zeitdomäne der Herzratenvariabilität***

Ein wichtiger Parameter der Zeitdomäne der HRV ist der RMSSD, weil er die durch den Nervus vagus vermittelte efferente parasympathische Modulation repräsentiert. Er gilt als Maß für die Variation der aufeinanderfolgenden RRI (Rechlin 1995). Je größer die Variationsbreite, je höher der RMSSD, desto größer der parasympathische Einfluss. Die unmedizierten Patienten weisen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe einen signifikant verringerten RMSSD auf. Die Ergebnisse decken sich mit anderen Studien, welche hieraus eine verminderte parasympathische Wirkung in der akuten Phase der Schizophrenie ableiten (Bär et al. 2005, Bär et al. 2008a). Dies spricht für eine vorliegende Dysfunktion des ANS, verbunden mit einer verringerten Modulationsfähigkeit durch zentralnervöse Prozesse (Valkonen- Korhonen et al. 2003).

Auch zum Zeitpunkt der 2. Messung bleibt der RMSSD im Vergleich zu den Kontrollen signifikant verringert, während sich keine Unterschiede innerhalb der Patientengruppe herausbilden (1. Messung vs. 2. Messung). Die parasympathische Modulation der HRV scheint durch die antipsychotische Medikation weder verbessert noch verschlechtert zu sein.

### ***Frequenzdomäne der Herzratenvariabilität***

Die Untersuchung der Frequenzdomäne der HRV erbrachte für die akute Phase (1. Messung) der Patienten eine signifikant erhöhte LF/ HF- Ratio. Diese gilt als Index für die sympathovagale Balance. Ist sie erhöht, spricht dies für ein Überwiegen des Sympathikus bzw. die Unterfunktion des Parasympathikus und spiegelt wiederum die Fehlregulation des ANS während der akuten Psychose wider. Das Ergebnis entspricht der aktuellen Studienlage (Mujica- Parodi et al. 2005).

Interessant ist hier das Ergebnis der 2. Messung der schizophrenen Patienten. Unter antipsychotischer Medikation war eine Normalisierung der LF/ HF-Ratio zu beobachten. So bestand im Vergleich zu den Kontrollprobanden (Kontrollen vs. 2. Messung) kein Unterschied, wohingegen eine signifikante Verringerung der Ratio gegenüber der 1. Messung zu erkennen war. Das initiale Ungleichgewicht zugunsten des Sympathikus scheint sich durch die antipsychotische Medikation zu verbessern.

### ***Nicht lineare Analyse der Herzratenvariabilität - Kompressionsentropie Hc***

Die Komplexität der Herzrate beschreibt die Adaptationsfähigkeit eines Organismus an sich schnell ändernde Kreislaufsituationen und kann durch die nicht- lineare Analyse der Herzraten- Kompressionsentropie Hc berechnet werden. Die Quantifizierung erfolgt, indem eine möglichst genaue Vorhersage über Datenpunkte, in diesem Fall die Abstände der RRI, berechnet wird. Ist dies aufgrund unvorhersehbarer Schwankungen erschwert, resultieren hohe Entropiewerte und es ist von einer hohen Komplexität auszugehen (Baumert et al. 2004b). Für die Bestimmung der Hc wird eine Reihe von RRI komprimiert, wobei der Quotient der komprimierten RRI- Länge zur Originallänge als Kompressionsentropie der Herzrate (Hc) bezeichnet wird.

Im Gegensatz zur Variabilität beschreibt die Komplexität die Regelmäßigkeit der Herzfrequenzschwankungen. Je unvorhersehbarer, komplexer diese Schwankungen auftreten, desto besser kann der Organismus auf äußere Einflüsse reagieren. Im Gegensatz dazu geht eine verminderte Komplexität mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher (Mujica- Parodi et al. 2005).

Die Hc war bei beiden Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Zwischen den Folgemessungen (1. Messung vs. 2. Messung) konnte kein Unterschied nachgewiesen werden. Für die akute Psychose unmedizierter Patienten wurden die beschriebenen Beobachtungen in Studien ebenfalls nachgewiesen (Mujica- Parodi et al. 2005, Bär et al. 2007a). Hinsichtlich der 2. Messung war bei Mujica- Parodi et al. durch die antipsychotische Medikation eine weitere Verschlechterung der HRV nachweisbar. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass im Unterschied zur vorliegenden Arbeit über 66% der Patienten Clozapin erhielten, welches eine höhere Affinität zum Alpha(1)- adrenergen Rezeptor besitzt. Für Clozapin konnte bereits in vorherigen Studien eine signifikante Verschlechterung der HRV im Vergleich zu Olanzapin und Haloperidol nachgewiesen werden (Cohen et al. 2001). In der untersuchten Patientenpopulation erhielt kein Patient Clozapin.

Alle Ergebnisse der unmedizierten schizophrenen Patienten zum Zeitpunkt der akuten Psychose (1. Messung) verdeutlichen eine signifikante Verschlechterung der HRV im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Dies wird hauptsächlich durch die Dysbalance des ANS zugunsten des Sympathikus begründet und führt zu einer eingeschränkten Adaptationsfähigkeit des ANS an physische und psychische Belastungen. Die

vorliegenden Ergebnisse entsprechen den bekannten Studienergebnissen medikamentennaiver schizophrener Patienten während der akuten Psychose (Bär et al. 2005, 2007 (a, b, c), Boettger et al. 2006, Jindal et al. 2009, Chang et al. 2013, Ieda et al. 2014). Derartige Veränderungen der HRV wurden auch bei Erkrankungen mit autonomer Neuropathie, wie arterieller Hypertonie (Havlicekova et al. 2009), Diabetes mellitus (Kudat et al. 2006) und Alkoholabhängigkeit (Bär et al. 2006c), beschrieben. Die Verringerung der HRV gilt als potentieller Prädiktor für zukünftige arrhythmiebedingte Komplikationen, wie ventrikuläre Tachykardien (Bikkina et al. 1998) und kardiale Mortalität (Huikuri et al. 1998) bei Patienten nach Myokardinfarkt oder chronischer Herzinsuffizienz, ebenso, wie nach Operationen oder bei psychiatrischen Erkrankungen (Böttger et al. 2006, Koponen et al. 2008). Aber auch bei Menschen, die an keiner Herzerkrankung leiden, besitzt sie prognostische Wertigkeit (Mølgaard et al. 1991, Birkhofer et al. 2005).

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko schizophrener Patienten kann also bereits in einem frühen Krankheitsstadium ohne Beeinflussung durch die neuroleptische Medikation nachgewiesen werden.

Durch die antipsychotische Medikation (2. Messung) konnte keine weitere Verschlechterung der HRV beobachtet werden. Die Analyse der Zeitdomäne und der Kompressionsentropie erbrachten keine signifikanten Veränderungen innerhalb der Patientenpopulation (1. Messung vs. 2. Messung). Hierdurch kann die These einer weiteren Risikoerhöhung durch Antipsychotika nicht unterstützt werden. Dabei scheint das Wirkprinzip der einzelnen Wirkstoffe eine entscheidende Rolle zu spielen. Untersuchungen von Haloperidol erbrachten, neben der bereits verringerten HRV während der akuten Psychose, keine signifikanten Veränderungen im weiteren Verlauf (Malaspina et al. 2002). Neben Haloperidol scheinen auch Olanzapin und Risperidon lediglich einen geringen Einfluss auf die sympathovagale Balance der HRV zu nehmen, wobei Olanzapin zu einer nicht signifikanten Verschiebung zugunsten des Sympathikus und Risperidon zu keiner Veränderung führten (Hempel et al. 2008). Bezüglich des Olanzapin existieren widersprüchliche Studien, denn Mueck-Weymann et al. (2002) und Mann et al. (2004) konnten keine relevanten ANS-Veränderungen unter dieser Medikation nachweisen, Bär et al. (2008d) beobachteten eine Verschlechterung der Komplexitätsmessungen unter Olanzapin, während Silke et al. (2002) sogar eine Verbesserung der vagalen Kontrolle durch Olanzapin postulierten. Aufgrund der sowohl anticholinergen als auch antiadrenergen Eigenschaften könnten



para- und sympathische Beeinflussungen erklärt werden (Stahl 2000, Hempel et al. 2008). Neuere Untersuchungen konnten einen Zusammenhang zwischen der Olanzapin-induzierten Gewichtszunahme und einer Verringerung der HRV feststellen. Möglicherweise führt Olanzapin durch die metabolischen Nebenwirkungen indirekt zur HRV-Reduktion (Wang et al. 2014). Der deutlichste Einfluss auf die ANS-Aktivität wird derzeit Quetiapin zugesprochen. Im Vergleich zu Olanzapin, Risperidon und Aripiprazol zeigte sich eine signifikante Reduktion der sympathischen und parasympathischen Aktivität der HRV mittels Spektralanalyse (Hattori et al. 2017).

Betrachtet man die Frequenzdomäne der HRV (LF/ HF- Ratio) lassen die Ergebnisse eine Verbesserung der ANS-Dysbalance zugunsten des Parasympathikus unter der antipsychotischen Medikation vermuten. Dieses Ergebnis ist kongruent zur Studie von Chang et al. (2010), welche eine Verbesserung der sympathovagalen Balance durch die Behandlung mit Risperidon nachweisen konnten. Deren Komplexitätsmessungen zeigten ebenfalls keine weitere Verschlechterung unter Medikation. Ein möglicher Erklärungsansatz besteht darin, dass Risperidon neuronale Veränderungen im präfrontalen Kortex bewirkt und somit die bei der Schizophrenie zugrundeliegende verringerte Aktivierung zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex beeinflusst. Dies wird von einigen Autoren als zentraler Mechanismus für die autonome Dysbalance angenommen (Williams et al. 2004, Chang et al. 2010).

Clozapin dagegen führt zur weiteren Verschlechterung der HRV im Vergleich zu anderen Antipsychotika (Cohen et al. 2001, Mueck-Weymann et al. 2002). Dieser Einflussfaktor kann in der vorliegenden Arbeit allerdings ausgeschlossen werden, da kein Patient Clozapin erhielt.

Zusammenfassend scheint die neuroleptische Medikation (mit Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Haloperidol und Amisulpirid) zu keiner weiteren Verschlechterung der HRV beizutragen, eher lässt sich, unter antipsychotischer Medikation, ein Trend zur Verbesserung der sympathovagalen Balance zugunsten des Parasympathikus beobachten.

### **5.2.2 Veränderungen der Baroreflexsensitivität im akuten Krankheitsstadium der Schizophrenie und unter antipsychotischer Medikation**

Sowohl zum Zeitpunkt der 1. Messung als auch der 2. Messung der schizophrenen Patienten war im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Verringerung der BRS nachweisbar. Die Patientenmessungen untereinander (1. Messung vs. 2. Messung) zeigten hingegen keinen Unterschied.

Die signifikante Verringerung der BRS in der akuten Psychose konnte bereits in Studien aufgezeigt werden (Bär et al. 2007b).

Der Baroreflex bildet einen zentralen Bestandteil der Kreislaufregulation sowie der autonomen Einflüsse auf Herz und Gefäße (Hohnloser 1999). Zur Quantifizierung der Reflexeffektivität wird die BRS genutzt, welche beispielsweise mit Hilfe der Sequenzmethode berechnet werden kann. Der tachykarde Anstieg (*ts/lope*) als Index der BRS und der bradykarde Anstieg (*bs/lope*) waren bei beiden Messungen der schizophrenen Patienten signifikant reduziert.

Durch Berechnungen der BRS können vor allem Rückschlüsse über den parasympathischen Einfluss auf die Herz- Kreislaufregulation gezogen werden (Eckberg und Sleight 1999). Bei einem gestörten autonomen Nervensystem scheint das Herz weniger vor einer sympathischen Aktivierung geschützt und dadurch vermehrt ventrikulären Ektopien ausgesetzt zu sein (Skrabal 2003). Seit in Studien die Baroreflex- vermittelten Veränderungen der Herzfrequenz mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien und den plötzlichen Herztod assoziiert werden (Schwartz et al. 1992, Hohnloser 1999), gilt die BRS als prädiktiver Wert für ein bestehendes kardiovaskuläres Risiko (Chapleau 2003).

Da durch die antipsychotische Medikation keine signifikante Verschlechterung der BRS nachweisbar ist, scheinen die untersuchten Substanzen zumindest keinen negativen Einfluss auszuüben. Wobei die zugrundeliegenden Veränderungen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko der schizophrenen Patienten sprechen (Schwartz et al. 1992).

### **5.3 Bedeutung der Ergebnisse**

Während der akuten Psychose fällt anhand der untersuchten Parameter für die Endothelfunktion, HRV und BRS eine Imbalance des autonomen Nervensystems zugunsten des Sympathikus auf. Der erhöhte sympathische Einfluss des ANS auf Herz-Kreislauf-Funktionen führt zu einem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko der schizophrenen Patienten.

Die Betrachtung der Parameter unter dem Einfluss der antipsychotischen Medikation weist auf eine Verbesserung der Dysregulation des ANS hin. Sowohl einige Werte der HRV (LF/ HF- Ratio) als auch des PORH- Tests scheinen sich zu normalisieren.

Die untersuchten Antipsychotika führen nicht zu einer Zunahme des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos, sondern eher zu einer Verbesserung der Imbalance des ANS, mit potentieller Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse.

### **5.4 Limitationen der Studie**

Aufgrund der kleinen Zahl an Probanden besitzen die Ergebnisse eine geringe statistische Power und lassen demnach nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation zu.

Medikamentenrückstände im Hirngewebe der Patienten und somit Interaktionen mit dem ANS zum Zeitpunkt der 1. Messung können, trotz der toxikologischen Blutuntersuchung und anamnestischer bzw. fremdanamnestischer Angaben über ein mindestens 8- wöchiges antipsychotikafreies Intervall, nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Ebenfalls können zum Zeitpunkt der 1. Messung der Einfluss von Nikotin (Sorensen et al. 2009) oder der Nahrungsaufnahme (Rudolph et al. 2007) nicht komplett ausgeschlossen werden. Der Einfluss des Rauchverhaltens kann trotz der gematchten Kontrollprobanden nicht entsprechend reproduziert werden, da schizophrene Patienten in der Regel deutlich mehr Zigaretten pro Tag konsumieren als die Normalbevölkerung.

Zwar zeigte sich kein signifikanter Unterschied des BMI zwischen den Patienten und den gematchten Kontrollprobanden, jedoch können hierdurch die physikalische Fitness und deren Einfluss auf die Parameter nicht beurteilt werden (Roche et al. 2008, Ostermann et al. 2012).

Die unbekannte Untersuchung in einem ungewohnten Umfeld kann bei den schizophrenen Patienten zu einer vermehrten Stressreaktion führen, welche bereits zu einer Veränderung der Parameter des ANS führen kann. Außerdem können zirkadiane Schwankungen durch die zeitlich begrenzte Untersuchung nicht berücksichtigt werden.

Da die Patienten eine individuelle, an die Symptomatik der akuten Psychose angepasste, medikamentöse Therapie mit Antipsychotika erhielten, kann nur ein genereller Medikationseffekt beschrieben werden. Der einzelne Einfluss der untersuchten Medikamente ist nicht nachvollziehbar.

Auch Langzeitfolgen der antipsychotischen Medikation, wie Veränderungen des Metabolismus, können aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraums durch die vorliegenden Messungen nicht untersucht werden. Somit beziehen sich die Ergebnisse auf die schnell veränderbaren Parameter des vegetativen Nervensystems. Zur Untersuchung der Langzeiteffekte der Medikation wäre ein längerer Beobachtungszeitraum der Patienten notwendig.

## **5.5 Ausblick**

Die paranoide Schizophrenie ist eine phasenhaft verlaufende Erkrankung, wobei die Symptomatik durch die Entdeckung der Antipsychotika deutlich verbessert werden konnte (Kumar et al. 2017). Jedoch ist die Erkrankung mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert. Der Einfluss der neuroleptischen Medikation bleibt dabei weiterhin ungeklärt.

In Langzeitstudien, welche die kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug auf die Entwicklung eines metabolischen Syndroms untersuchten, zeigte sich unter der Behandlung mit atypischen Neuroleptika ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil durch Erhöhung des BMI, zunehmende Insulinresistenz, erhöhte Konzentrationen der Triglyzeride und des LDL- Cholesterins (Correll et al. 2014).

Um den chronischen Einfluss der Medikation auf das ANS untersuchen zu können, sollten Verlaufskontrollen, sowohl der metabolischen Parameter als auch der BRS, HRV und Endothelfunktion, erfolgen. Möglicherweise erhöht die Medikation das kardiovaskuläre Risiko vornehmlich über die Ausprägung eines metabolischen Syndroms, welches über die Ausbildung einer Arteriosklerose zu thromboembolischen

Ereignissen und sekundären Herzrhythmusstörungen führt. Hierfür ist eine Aufschlüsselung notwendig, ob primär höhergradige Herzrhythmusstörungen oder thromboembolische Ereignisse auftreten.

An entsprechenden Ergebnissen orientierend, könnte zum Beispiel die Therapie mit einem Betablocker oder die Kontrolle des metabolischen Syndroms eine Risikoreduktion bewirken. In aktuellen Studien konnte durch die zusätzliche Gabe von Betahistin, einem H1- Rezeptor- Agonist und H3- Rezeptor- Antagonist, zu Olanzapin eine uneingeschränkte antipsychotische Wirkung, ohne die typische Gewichtszunahme, nachgewiesen werden (Lian et al. 2016, Barak et al. 2016). Da das Metabolische Syndrom bei schizophrenen Patienten eine hohe Prävalenz hat und zu einer deutlichen kardiovaskulären Risikoerhöhung führt (McEvoy et al. 2005, De Hert et al. 2006a, De Hert et al. 2006b), sollten ein regelmäßiges Monitoring und die Reduktion der Symptome eine entscheidende Rolle in der Therapie spielen.

Neben den pathophysiologischen und pharmakologischen Einflüssen auf das kardiovaskuläre Risiko der schizophrenen Patienten, erscheint außerdem die medizinische Versorgung im Vergleich zu nicht psychiatrisch erkrankten Patienten suboptimal zu verlaufen (Mitchell und Lord 2010). Problematisch ist, dass schizophrene Patienten die kardiovaskulären Symptome oft fehldeuten und deshalb diesbezüglich seltener ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. So ist die Mortalität nach einem Myokardinfarkt gegenüber Patienten ohne psychiatrische Erkrankung deutlich höher (Wobrock et al. 2004, Nielsen et al. 2015). Auch die Incompliance bezüglich der Medikamenteneinnahme wirkt sich ungünstig auf die kardiovaskuläre Gesundheit der schizophrenen Patienten aus (Hennekens et al. 2005).

## 6 Schlussfolgerungen

Zunächst konnte die, bei schizophrenen Patienten wiederholt beobachtete, Imbalance des autonomen Nervensystems während der akuten Psychose, anhand der Parameter für die Endothelfunktion, Herzratenvariabilität und Baroreflexsensitivität, nachgewiesen und somit frühere Ergebnisse der Arbeitsgruppe PAIR bestätigt werden (Bär et al., Israel et al. 2011). Der erhöhte sympathische Einfluss des ANS auf Herz- und Kreislauffunktionen führt neben der Erhöhung der Herzfrequenz, zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, welche zu einem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko der schizophrenen Patienten beitragen. Die verminderte hyperämische Antwort im PORH- Test weist auf eine endotheliale Dysfunktion hin, welche ebenfalls ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist.

Von Interesse war, welchen Einfluss die antipsychotische Medikation auf die ED und das ANS ausübt. Die Betrachtung der Ergebnisse weist auf eine Verbesserung der Dysregulation des ANS hin. Sowohl einige Werte der HRV (LF/ HF- Ratio), welche für die sympathovagale Imbalance sprechen, als auch die hyperämische Antwort im PORH- Test scheinen sich nach einer Woche unter regelmäßiger neuroleptischer Medikation zu normalisieren. Die aktuellen Ergebnisse können nur den kurzfristigen Medikationseffekt widerspiegeln, welcher möglicherweise durch eine zentrale Dämpfung begründet wird. Rückschlüsse auf längerfristige, metabolische Effekte lassen die vorliegenden Ergebnisse nicht zu.

Zusammenfassend ließ sich keine weitere Verschlechterung des kardiovaskulären Risikos durch die Antipsychotikatherapie beobachten, sondern eher eine Verbesserung der Imbalance zugunsten des parasympathischen Einflusses. Aufgrund der diskrepanten Studienlage werden weitere Untersuchungen benötigt, die auch die Langzeiteffekte der Medikation beleuchten. Hierdurch wäre eine verbesserte Prophylaxe durch Herzfrequenzstabilisierung oder Kontrolle der metabolischen Nebenwirkungen und somit eine Risikoreduktion möglich.

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aalkjaer C, Nilsson H. 2005. Vasomotion: cellular background for the oscillator and for the synchronization of smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 144, 605–616.
- Aalkjaer C, Boedtkjer D, Matchkov V. 2011. Vasomotion - what is currently thought? *Acta Physiol (Oxf)*, 202 (3):253-269.
- Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Ebener C, Emmel M, Geiger S, Janssens U, Klima U, Klippe HJ, Knoefel WT, Marx G, Müller- Werdan U. 2005. Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen. Empfehlungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI – Teil VI\*. *Neurogener Schock. Anästh Intensivmed* 2005;46:353-357 DIOMed-Verlags GmbH.
- Aderhold V, Weinmann S, Hägele C, Heinz A. 2015 Mar. Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika? *Nervenarzt*.86(3):302-23. doi: 10.1007/s00115-014-4027-5.
- Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. 2001. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 11:99-108.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. 1999 Nov. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 156(11):1686-96.
- Allswede DM, Buka SL, Yolken RH, Torrey EF, Cannon TD. 2016 Apr; Elevated maternal cytokine levels at birth and risk for psychosis in adult offspring. *Schizophr Res*. 172(1-3):41-5. doi: 10.1016/j.schres.2016.02.022. Epub 2016 Feb 17.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. 1995. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
- Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. 1995. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology* 28:7-17.

- Arango C, Breier A, McMahon R, Carpenter WT Jr, Buchanan RW. 2003 Aug. The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *Am J Psychiatry*.160(8):1421-7.
- Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Lechi A. 2006. Effects of smoking on cardiopulmonary baroreceptor activation and peripheral vascular resistance. *Eur J Clin Invest*. 2006 May;36(5):320-5.
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. 2011. *Multivariate Analysemethoden*. München: Springer- Verlag.
- Baiano M, David A, Versace A, Churchill R, Balestrieri M, Brambilla P. 2007. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophr Res*. 2007 Jul;93(1-3):1-12.
- Balaz D, Komornikova A, Sabaka P, Leichenbergova E, Leichenbergova K, Novy M, Kralikova D, Gaspar L, Dukat A. 2016. Changes in vasomotion--effect of hyperbaric oxygen in patients with diabetes Type 2. *Undersea Hyperb Med*. 2016 Mar-Apr;43(2):123-34.
- Banitt PF, Smits P, Williams SB, Ganz P, Creager MA. 1996. Activation of ATP-sensitive potassium channels contributes to reactive hyperemia in humans. *Am J Physiol*, 271(4 Pt 2):H1594-1598.
- Bär KJ. 2015. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Schizophrenia and Their Healthy Relatives - A Small Review. *Front Neurol*. 2015 Jun 24;6:139. doi: 10.3389/fneur.2015.00139. eCollection 2015.
- Bär KJ, Letzsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. 2005 Sep. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 39(5):519-27. Epub 2005 Mar 5.
- Bär KJ, Boettger MK, Boettger S, Grotelüsche M, Neubauer R, JochumT, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006c. Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal syndrome and in abstained alcoholics. *Drug Alcohol Depend*. 2006; 85(1):66-74.
- Bär KJ, Böttger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani V, Voss A. 2007a. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 118 (9):2009-2015.
- Bär KJ, Böttger MK, Berger S, Baier V, Sauer H, Yeragani VK, Voss A. 2007b. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J Appl Physiol*, 102 (3):1051-1056.



- Bär KJ, Koschke M, Boettger MK, Berger S, Kabisch A, Sauer H, Voss A, Yeragani VK. 2007c. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Sep;95(1-3):115-23.
- Bär KJ, Wernich K, Boettger S, Cordes J, Boettger MK, Löffler S, Kornischka J, Agelink MW. 2008a. Relationship between cardiovascular modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psych Res.* 2008; 157(1-3):255-257.
- Bär KJ, Koschke M, Berger S, Schulz S, Tancer M, Voss A, Yeragani VK. 2008d. Influence of olanzapine on QT variability and complexity measures of heart rate in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Dec;28(6):694-8. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818a6d25.
- Barak N, Beck Y, Albeck JH. 2016. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Betahistine to Counteract Olanzapine-Associated Weight Gain. *J Clin Psychopharmacol.* 2016 Jun;36(3):253-6.
- Barbui C, Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi G. 2017. Antipsychotic drug exposure and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2017 Feb;26(1):18-21.
- Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, Esen OB, Basaran Y. 2005. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 10: 324–329.
- Baumert M, Walther T, Hopfe J, Stepan H, Faber R, Voss A. 2002. Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy. *Med Biol Eng Comput* 40:241-245.
- Baumert M, Baier V, Voss A. 2004b. Estimating the complexity of heart rate fluctuations – an approach based on compression entropy. *Fluctuation Noise Lett*;5:L557–63.
- Benkert O, Hippus H. Hrsg. 2011. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Achte Aufl. Heidelberg: Springer Verlag GmbH.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. 1991. Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychol Rev* 98:459-487.
- Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancina G. 1985. A new

approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl* 3 Suppl 3:S79-S81.

- Bianchi AM, Mainardi LT, Merloi C, Chierchia S, Cerutti S. 1997. Continuous monitoring of the sympatho- vagal balance through spectral analysis, *IEEE Eng.Med.Biol.*,vol.16, pp.64-73
- Bikkina M, Alpert MA, Mukerji R, Mulekar M, Cheng BY, Mukerji V. 1998. Diminished short-term heart rate variability predicts inducible ventricular tachycardia. *Chest*;113:312–316.
- Bircher A, de Boer EM, Agner T, Wahlberg JE, Serup J. 1994. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermat.* 30, 65–72.
- Birkhofer A, Schmidt G, Forstl H. 2005. Heart and brain - the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73 (4):192-205.
- Blasco-Fontecilla H, Baca-Garcia E, de Leon J. 2010. Do atypical antipsychotic drugs reduce the risk of ischemic heart disease and mortality? Possible role of 5-HT<sub>2A</sub> receptor blockade. *Schizophr Res.* 2010 Jun;119(1-3):160-3. doi: 10.1016/j.schres.2009.12.005. Epub 2010 Jan 6.
- Bocchi L, Evangelisti A, Barrella M, Scatizzi L, Bevilacqua M. 2010. Recovery of 0.1Hz microvascular skin blood flow in dysautonomic diabetic (type 2) neuropathy by using Frequency Rhythmic Electrical Modulation System (FREMS). *Med Eng Phys*, 32(4):407-413.
- Bollinger A, Hoffmann U, Franzeck UK. 1996. Microvascular changes in arterial occlusive disease: target for pharmacotherapy. *Vasc Med.* 1996;1(1):50-4.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. 2003. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 168–175.
- Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. 2004. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 44: 2137–2141.
- Böttger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bär KJ. 2006. Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 117 (12):2715-2722.

- Braus D, Hrsg. 2005. Schizophrenie: Bildgebung – Neurobiologie – Pharmakotherapie. Erste Aufl. Stuttgart: Schattauer- Verlag
- Bravermann IM. 1997. The cutaneous microcirculation: Ultrastructure and Microanatomical Organization. *Microcirculation*, 4,3,329-340.
- Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielau H, Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Jankowski Z, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T. 2014. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry*. 5:47. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00047. eCollection 2014.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. 2000. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 177:212-217.
- Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, Basile F, Silveri NG. 2009. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 13 (4):299-307.
- Buchsbaum MS. 1990. The frontal lobes, basal ganglia and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophr Bull* 16:379-387
- Buoli M, Kahn RS, Serati M, Altamura AC, Cahn W. 2016. Haloperidol versus second-generation antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2016 Jul;31(4):325-31. doi: 10.1002/hup.2542.
- Burgis E. 2001. Die Pharmakotherapie psychiatrischer Erkrankungen. In: Burgis, Hrsg. Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pharmakologie. Erste Aufl. München, Jena: Urban und Fischer-Verlag.
- Carberry PA, Shepherd AM, Johnson JM. 1992. Resting and maximal forearm skin blood flows are reduced in hypertension. *Hypertension*. 20(3):349-55.
- Carlsson A, Lindqvist M. 1963. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20:140-144.
- Cassoli JS, Guest PC, Malchow B, Schmitt A, Falkai P, Martins-de-Souza D. 2015. Disturbed macro-connectivity in schizophrenia linked to oligodendrocyte dysfunction: from structural findings to molecules. *NPJ Schizophr*. 1:15034. doi: 10.1038/npjschz.2015.34. eCollection 2015.
- Celermaier DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. 1993. Cigarette smoking is associated with dose-related and

- potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
- Chang HA, Chang CC, Tzeng NS, Kuo TB, Lu RB, Huang SY. 2013. Cardiac autonomic dysregulation in acute schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2013 Jun;25(3):155-64.
- Chang JS, Yoo CS, Yi SH, Hong KH, Lee YS, Oh HS, Jung DC, Kim YS, Ahn YM. 2010. Changes in heart rate dynamics of patients with schizophrenia treated with risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug 16;34(6):924-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.017. Epub 2010 Apr 25.
- Chapleau MW. 2003. Determinants of baroreflex sensitivity in health and disease: from correlates to causality. *Clin Auton Res* 13:310-313.
- Charkoudian N. 2010. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. 2010. *J Appl Physiol* (1985)109(4): 1221–1228. doi:10.1152/japplphysiol.00298.2010.
- Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. 1992. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992;340:1430-1432.
- Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, Yue DK, Betteridge DJ, Deanfield JE. 1996. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:573-579.
- Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. 2001. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry*. Aug;179:167-71.
- Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinssen R, Kane JM. 2014. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*. 2014 Dec 1;71(12):1350-63. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1314.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. 2002. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-

dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 257–265.

- Cosentino F, Patton S, d'Uscio LV, Werner ER, Werner-Felmayer G, Moreau P, Malinski T, Lüscher TF. 1998. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats. *J Clin Invest* 1998;101:1530-7.
- Coyle JT. 2006. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* (2006) 26:365–84. doi:10.1007/s10571-006-9062-8
- Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. 2006. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci*, 27, 9, 503-508.
- Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW. 1989. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry*.46(12):1145-50.
- Crum WR, Danckaers F, Huysmans T, Cotel MC, Natesan S, Modo MM, Sijbers J, Williams SC, Kapur S, Vernon AC. 2016. Chronic exposure to haloperidol and olanzapine leads to common and divergent shape changes in the rat hippocampus in the absence of grey-matter volume loss. *Psychol Med.* 12:1-13.
- Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK. 2004. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan. Canada. *J. Clin. Psychiatry* 65, 715–720.
- De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. 2006a. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res.* 83(1):87-93. Epub 2006 Feb 14.
- De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. 2006b. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006 Jun 27;2:14.
- Deicken RF, Johnson C, Pegues M. 2000. Proton magnetic resonance spectroscopy of the human brain in schizophrenia. *Rev Neurosci*, 11 (2-3):147-158.

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.). November 2005. S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff-Verlag, Darmstadt.
- Dietrich-Muszalska A, Chauhan V, Grignon S. Hrsg. 2015. Studies on Psychiatric Disorders. Erste Aufl. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer (Humana Press) Science + Business Media New York. Kap.: The Role of Nitric Oxide and Nitrosative Stress in Schizophrenia (Dietrich-Muszalska A, Bartosz G, Sadowska-Bartosz I).
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. 2005. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 30(9):1649-61.
- Drexler H, Landmesser U. Hrsg. 2003. Endothelfunktion und kardiovaskuläre Erkrankungen. 2.Auflage Bremen: UNI-MED Verlag.
- Drici MD, Wang WX, Liu XK, Woosley RL, Flockhart DA. 1998. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Dec;18(6):477-81.
- Durand S, Davis SL, Cui J, Crandall CG. 2005. Exogenous nitric oxide inhibits sympathetically mediated vasoconstriction in human skin. *J Physiol*. 2005 Jan 15;562(Pt 2):629-34. Epub 2004 Nov 11.
- Eckberg DL. 1997. Sympathovagal balance. A critical appraisal. *Circulation* 96. 3224-32)
- Eckberg DL, Sleight P. 1999. Human baroreflexes in health and disease. Clarendon Press, Oxford, 1992. Dt. *Ärzteblatt* 1999
- Eckoldt K. 1975. Untersuchungen über die Wirkungen der vegetativen Herznerven mit Hilfe von unblutigen Meßverfahren. Humboldt-Universität Berlin. Habilitationsschrift.
- Enez Darcin A, Yalcin Cavus S, Dilbaz N, Kaya H, Dogan E. 2015. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophr Res.*;166(1-3):201-6. doi: 10.1016/j.schres.2015.05.004.
- Engelke KA, Halliwill JR, Proctor DN, Dietz NM, Joyner MJ. 1996. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in human forearm. *J Appl Physiol*, 81(4):1807-1814.

- Esperer HD. 1995. Physiologische Grundlagen und pathophysiologische Aspekte der Herzfrequenzvariabilität beim Menschen. *Herzschr Elektrophys*; 5 (Suppl. II): 2-10.
- Esperer H, Esperer M, Frommer J, Robra B-P. 2003. Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden. *Intensiv- und Notfallbehandlung*, 28:82-89.
- Falkai P, Vogeley K, Maier W. 2001. Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder. *Nervenarzt*, 72 (5):331-341.
- Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. 2013. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res*. 2013 Nov;47(11):1549-56. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.011.
- Fleming I. 2010. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. *Pflugers Arch –Eur J Physiol*, 459, 6, 793-806.
- Fortin J, Haitchi G, Bojic A. 2001. Validation and verification of the Task Force ® Monitor. External Paper: Results of Clinical Studies for FDA 510(k)n°: K014063. Unpublished Work
- Fortin J, Marte W, Grullenberger R, Hacker A, Habenbacher W, Heller A, Wagner C, Wach P, Skrabal F. 2006. Continuous Non-Invasive Blood Pressure Monitoring Using Concentrically Interlocking Control Loops. *Comput Biol Med* 36:941-957
- Frank W. Hrsg. 2000. Schizophrenien. *Psychiatrie*. München, Jena: Urban und Fischer-Verlag.
- Freedman D, Brown AS, Shen L, Schaefer CA. 2015 March 1; Perinatal oxytocin increases the risk of offspring bipolar disorder and childhood cognitive impairment. *J Affect Disord*. 0: 65–72. doi:10.1016/j.jad.2014.10.052.
- Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. 2014. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:39-71. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_3.
- Furukawa Y, Shimizu H, Hiromoto K, Kanemori T, Masuyama T, Ohyanagi M. 2006. Circadian variation of beat-to-beat QT interval variability in patients with prior myocardial infarction and the effect of beta-blocker therapy. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 29, 479–486.

- Gaenzer H, Neumayr G, Marschang P, Sturm W, Kirchmair R, Patsch JR. 2001. Flow-mediated vasodilation of the femoral and brachial artery induced by exercise in healthy nonsmoking and smoking men. *J Am Coll Cardiol*, 38 (5):1313-1319.
- Ghazanfari M, Vogt L, Banzer W, Rhodius U. 2002. Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessung mit der Laser-Doppler-Spektroskopie. *Phys Med Rehab Kuror* 2002; 12(6): 330-336 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0940-6689. DOI: 10.1055/s-2002-36189.
- Goldberger AL. 1996. Non-linear dynamics for clinician: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*, pages 1312–1314.
- Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. 1990. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am* 262, 42–49.
- Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET. 2000. Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis* 11: 129–135.
- Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. 2008 Sep. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 34(5):944-61. doi: 10.1093/schbul/sbn070.
- Gottesman, I.I., McGuffin, P., Farmer, A.E., 1987. Clinical genetics as clues to the “real” genetics of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13; 23-47
- Grace AA. 2000. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research - Brain Research Reviews.* 31:330–341.
- Grace A. 2012. Dopamine system dysregulation by the hippocampus: implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 62:1342–810.1016/j.neuropharm.2011.05.011
- Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RC. 1999 Oct. Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 56(10):905-11.
- Gustafsson H. 1993. Vasomotion and underlying mechanisms in small arteries. An in-vitro study of rat blood vessels. *Acta Physiol Scand Suppl*, 614:1-44.
- Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, Mezzetti S, Porta A, Cerutti S, Malliani A. 1996. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovasc Res*, 31:441–6.
- Häfner H. 2000. Das Rätsel der Schizophrenie. München: C.H. Beck Verlag.



- Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, Goldstein RE, Illovsky M, McNitt S, Andrews ML, Moss AJ. 2004. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, 1481–1487.
- Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. 2002. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106,653-8.
- Harrison PJ. 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain.* 1999 Apr;122 ( Pt 4):593-624.
- Hattori S, Kishida I, Suda A, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, Tsujita N, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. 2017. Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017 Jul 12. pii: S0920-9964(17)30405-X.
- Havlicekova Z, Tonhajzerova I, Jurko A Jr, Jesenak M, Durdik P, Nosal S, Zelenak K, Antosova M, Banovcin P. 2009. Cardiac autonomic control in adolescents with primary hypertension. *Eur J Med Res.* 2009 Dec 7;14 Suppl 4:101-3.
- Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma, Kurz S, Münzel T, Just H, Olschewski M, Drexler H. 1996. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;93:1346-1353
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. 2001. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001 Nov 27;104(22):2673–8.
- Hellmann M, Gaillard-Bigot F, Roustit M, Cracowski JL. 2015. Prostanoids are not involved in postocclusive reactive hyperaemia in human skin. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015 Oct;29(5):510-6. doi: 10.1111/fcp.12135.
- Hempel RJ, Tulen JH, van Beveren NJ, Röder CH, Hengeveld MW. 2008. Cardiovascular variability during treatment with haloperidol, olanzapine or risperidone in recent-onset schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2009 Aug;23(6):697-707. doi: 10.1177/0269881108091254. Epub 2008 Jun 18.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. 2005. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J.* 150 (6):1115-1121.

- Heringa SM, Begemann MJ, Goverde AJ, Sommer IE. 2015. Sex hormones and oxytocin augmentation strategies in schizophrenia: A quantitative review. *Schizophr Res.* 168(3):603-13. doi: 10.1016/j.schres.2015.04.002.
- Hewer W. 2010. Psychiatrische Patienten: Anhaltend hohe Sterblichkeit. *Dtsch Arztebl*, 107(5): A-190 / B-166 / C-162.
- Hick C, Hick A. Hrsg. 2006. Intensivkurs Physiologie. 5. Aufl. München Jena: Elsevier, Urban und Fischer- Verlag.
- Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, Skatchkov M, Thaiss, Stahl RA, Warnholtz A, Meinertz T, Griendling K, Harrison DG, Forstermann U, Munzel T. 2001. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001;88:E14-22.
- Hippius H, Hrsg. 2004. Universitätskolloquien zur Schizophrenie Band 2. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag
- Hirono O, Kubota J, Shiga R, Abe S, Terashita K, Tomoike H. 1996. Impaired hyperemic response of forearm vessels in patients with coronary artery disease. A non- invasive evaluation. *Jpn Heart J.* 1996 Nov;37(6):837-46.
- Ho KK, Moody GB, Peng CK, Mietus JE, Larson MG, Levy D, Goldberger AL. 1997. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation*, 96:842–8.
- Hohnloser SH. 1999. Untersuchung der Barorezeptorenfunktion; A-1716 (40) *Deutsches Ärzteblatt* 96, Heft 25, 25. Juni 1999.
- Hojgaard MV, Holstein-Rathlou NH, Agner E, Kanters JK. 1998. Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275: H213–H219.
- Holowatz LA, Kenney WL. 2010. Peripheral mechanisms of thermoregulatory control of skin blood flow in aged humans. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Nov;109(5):1538-44. doi: 10.1152/jappphysiol.00338.2010.
- Holt RI, Peveler RC, Byrne CD. *Diabet Med.* 2004. 21(6):515-23. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetic Medicine* Volume 21, Issue 6, pages 515–523, June 2004.
- Hottenrott K. 2002. Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport. In K. Hottenrott (Hrsg.), *Herzfrequenzvariabilität im Sport – Prävention, Rehabilitation und Training.*

Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft, Band 129 (S. 9-26). Hamburg: Czwalina.

- Houle MS, Billman GE. 1999. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 276: H215–H223.
- Hoyer D, Schmidt K, Bauer R, Zwiener U, Kohler M, Luthke B, Eiselt M. 1997. Nonlinear analysis of heart rate and respiratory dynamics. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 16:31–9.
- Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, Fishman MC. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995; 377:239-42.
- Hugdahl K. 1996. Cognitive influences on human autonomic nervous system function. *Curr Opin Neurobiol* 6:252-258.
- Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, Airaksinen J, Ikaheimo MJ, Castellanos A, Myerburg RJ. 1996. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*, 93:1836–44.
- Huikuri HV, Makikallio TH, Airaksinen KE, Seppanen T, Puukka P, Raiha IJ, Sourander LB. 1998. Powerlaw relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 1998;97:2031–2036.
- Hultman CM, Öhman A, Cnattingius S, Wieselgren I-M, Lindström LH. 1997. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatry*.170:128–133.
- Hultman CM, Sparén P, Takei N, Murray RM, Cnattingius S. 1999. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ*. 318(7181):421-6.
- Husmanna M, Kellerb M, Bartonc M. 2007. Atherosklerotische Gefässerkrankungen und Stickstoffmonoxid (NO): Die wachsende Bedeutung von hoher Lebenserwartung und Übergewicht für die Klinik. *Schweiz Med Forum* 2007;7:1008–1011
- Ieda M, Miyaoka T, Wake R, Liaury K, Tsuchie K, Fukushima M, Araki T, Ezoe S, Inagaki T, Horiguchi J. 2014. Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha-amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Feb;264(1):83-7.

- Ik Dahl E, Hisdal J, Rollefstad S, Olsen IC, Kvien TK, Pedersen TR, Semb AG. 2015. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 8;17:279.
- Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. 1998. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 172:35-37.
- Intaglietta M. 1990. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vascular Medicine Review*:101-112.
- Intaglietta M. 1991. Arteriolar vasomotion: implications for tissue ischemia. *Blood Vessels* 28(Suppl. 1), 1–7.
- Isakson BE, Damon DN, Day KH, Liao Y, Duling BR. 2006. Connexin40 and connexin43 in mouse aortic endothelium: evidence for coordinated regulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290, H1199–H1205.
- Israel AK, Seeck A, Boettger MK, Rachow T, Berger S, Voss A, Bar KJ. 2011. Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: a potential marker for cardiovascular morbidity? *Schizophr Res*, 128 (1-3):44-50.
- Jacobi W, Winkler H. 1927. Encephalographische Studien an chronisch Schizophrenen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 81:299–332.
- Jarskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA. 2007. Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annu Rev Med*.;58:49-61.
- Jerrell JM, McIntyre RS. 2007. Cerebro- and cardiovascular conditions in adults with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol*. 22(6):361-4.
- Jindal RD, Keshavan MS, Eklund K, Stevens A, Montrose DM, Yeragani VK. 2009. Beat-to-beat heart rate and QT interval variability in first episode neuroleptic-naive psychosis *Schizophr Res*. 2009 Sep;113(2-3):176-80.
- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. 1995. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 91, 1314–1319.
- Jochum T, Weissenfels M, Seeck A, Schulz S, Boettger MK, Voss A, Bär KJ. 2011. Endothelial dysfunction during acute alcohol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Dec 1;119(1-2):113-22.

- Johnson JM, Kellogg DL Jr. 2010. Thermoregulatory and thermal control in the human cutaneous circulation. *Front Biosci*, S2: 825-853.
- Johnson M. 2009. Use and misuse of oxytocin during delivery. *Digital comprehensive summaries of Uppsala dissertations from the faculty of medicine* 443: ISSN 1651-6206.
- Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. 1993. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*, 88 (6):2510-2516.
- Jose AD. 1966. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol*;18: 476-8.
- Jose AD, Taylor RR. 1969. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 1969;48(11): 2019-31.
- Kakihana Y, Kessler M, Krug A, Yamada H, Oda T, Yoshimura N. 1998. Dynamic changes in intracapillary hemoglobin oxygenation in human skin following various temperature changes. *Microvasc Res*. 1998 Sep;56(2):104-12.
- Karow T, Lang-Roth R. Hrsg. 2009. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 17. Aufl. Köln: Thomas Karow Verlag.
- Kastrup J, Bulow J, Lassen NA. 1989. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion. *Int J Microcirc Clin Exp*, 8 (2):205-215.
- Katsube Y, Saro H, Naka M, Kim BH, Kinoshita N, Koretsune Y, Hori M. 1996. Decreased baroreflex sensitivity in patients with stable coronary artery disease is correlated with the severity of coronary narrowing. *Am J Cardiol* 78: 1007–1010.
- Katz MJ. 1988. Fractals and the analysis of waveforms. *Comput Biol Med* ;18:145–56.
- Kay S, Fiszbein A, Opler L. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13 (2):261-276.
- Kellogg DL Jr. 2006. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Physiol*. 100, 1709-1718.
- Kellogg DL Jr, Pergola PE, Piest KL, Kosiba WA, Crandall CG, Grossmann M, Johnson JM. 1995. Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission. *Circ Res* 77: 1222–1228.

- Kellogg DL Jr, Zhao JL, Wu Y. 2008. Neuronal nitric oxide synthase control mechanisms in the cutaneous vasculature of humans in vivo. *J Physiol*. 2008 Feb 1;586(3):847-57. Epub 2007 Nov 29.
- Kelm M. 2002. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282 (1):H1-5.
- Kelm M, Strauer BE. 1999. Endotheliale Dysfunktion. Therapeutische und prognostische Relevanz. *Der Internist*. December 1999, Volume 40, Issue 12, pp 1300-1307.
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. 1993. The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*.50(7):527-40.
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. 1980. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*. 1980 Dec;20(3):379-82.
- Kinugasa H, Hirayanagi K. 1999. Effects of skin surface cooling and heating on autonomic nervous activity and baroreflex sensitivity in humans. *Exp Physiol*, 84:369–77.
- Kleijer BC, Koek HL, van Marum RJ, Jansen PA, Egberts TC, Heerdink ER. 2012. Risk of acute coronary syndrome in elderly users of antipsychotic drugs: a nested case-control study. *Heart*. 98(15):1166-71. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301801. Epub 2012 Jun 11.
- Klingelhöfer J. 2003. *Klinikleitfaden Neurologie und Psychiatrie*. München, Jena: Urban und Fischer-Verlag.
- Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. 2005. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Konick LC, Friedman L. 2001 Jan 1. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*.49(1):28-38.
- Koponen H, Alaraisanen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, Savolainen M, Isohanni M. 2008. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord. J. Psychiatry* 62, 342–345.
- Krug A. 2006. CME: Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes - Methode des so genannten O2C (oxygen to see). *Phlebologie*, 35 (6):300-312.
- Krug A. 2007. O2C (oxygen to see) - Eine kurze Übersicht der Methodik Gießen: [http://www.lea.de/pdf/Lea/product/050614\\_Method\\_deu.pdf](http://www.lea.de/pdf/Lea/product/050614_Method_deu.pdf).

- Krug N, Sommer N, Derfuß T. 2002. Optische Gewebemessung zur Bestimmung des lokalen Blutflusses der lokalen Sauerstoffsättigung und der lokalen Hämoglobinmenge, der Mikrozirkulation in vivo. LEA Medizintechnik GmbH.
- Kubli S, Waeber B, Dalle-Ave A, Feihl F. 2000. Reproducibility of laser Doppler imaging of skin blood flow as a tool to assess endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000 Nov;36(5):640-8.
- Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, Atilgan D, Yilmaz MT, Guven O. 2006. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res*, 34 (3):291-296.
- Kuhlencordt PJ, Gyurko R, Han F, Scherrer-Crosbie M, Aretz TH, Hajjar R, Picard MH, Huang PL. 2001. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice. *Circulation*, 104 (4):448-454.
- Kumar CN, Thirthalli J, Suresha KK, Venkatesh BK, Arunachala U, Gangadhar BN. 2017. Antipsychotic treatment, psychoeducation & regular follow up as a public health strategy for schizophrenia: Results from a prospective study. *Indian J Med Res.* 2017 Jul;146(1):34-41.
- Kuschinsky W. 2005. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. *Physiologie. Kapitel Herz- Kreislauf- Funktion.* 4. Aufl. München Urban und Fischer Verlag/ Elsevier GmbH
- Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, Karas RH. 2001. Peripheral vascular endothelial function testing as a non-invasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Dec;38(7):1843-9.
- Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo HD, Kirkeboen KA. 2006. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusions signal in human skin. *Microvasc Res* 72,120-127.
- Kvandal P, Stefanovska A, Veber M, Kvernmo HD, Kirkeboen KA. 2003. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvasc Res*, 65(3):160-171.
- Landmesser U, Harrison DG. 2001. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Coron Artery Dis* 2001;12:455-61.
- Lange A. 2006. Die NO/cGMP-vermittelte Signaltransduktion in der glatten Muskulatur [Dissertation]. Bochum: Ruhr-Universität Bochum.

- La Rovere MT. 2000. Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification. *Z Kardiol.* Volume 89, Supplement 3, pp 44-50
- La Rovere MT, Mortara A, Specchia G, Schwartz PJ. 1992 May; Myocardial infarction and baroreflex sensitivity. *Clinical studies. G Ital Cardiol.* 22(5):639-45.
- La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. 1995. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction, ATRAMI. *Lancet*,351;9101;478-484.
- La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Camm J, Schwartz PJ. 2001. Baroreflex Sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103:2072-2077.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. 1996. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93 (17):9235-9240.
- Laruelle M, Abi-Dargham A. 1999. Dopamine as the wind of psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *Journal of Psychopharmacology.* 13:358–371)
- Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. 1990. Flow- dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol.* 1990 Apr;258(4 Pt 2):H1004-11.
- Lawrie SM, Abukmeil SS. 1998. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* 1998 Feb;172:110-20.
- Lee EE, Eyler LT, Wolkowitz OM, Martin AS, Reuter C, Kraemer H, Jeste DV. 2016. Elevated plasma F2-isoprostane levels in schizophrenia. *Schizophr Res.* pii: S0920-9964(16)30278-X. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.011
- Lempel A, Ziv A. 1977. Universal Algorithm for Sequential Data-Compression. *IEEE Trans Inf Th* 20:337-343.
- Lenasi H. 2011. Assessment of Human Skin Microcirculation and Its Endothelial Function Using Laser Doppler Flowmetry in Medical Imaging. Hrsg. Erundu OF InTech Open Access Publisher, ISBN 978-953-307-774-1 DOI: 10.5772/1231 72/27067.



- Lerman A, Zeiher AM. 2005. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.*;111:363–8.
- Leucht S, Hrsg. 2007. Therapie der Schizophrenie Evidenzbasierte Behandlung. 1. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag
- Leucht S, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R, Olbrich HM. 2009. Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In: Berger M, Hrsg. Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie. Urban & Fischer Verlag, 412 - 490.
- Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. 2013. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 81(5):e1-13. doi: 10.1055/s-0033-1335405. Epub 2013 May 23
- Li M, Vitnyi P. 1997. An introduction to Kolmogorov complexity and its applications. Springer Verlag.
- Lian J, Huang XF, Pai N, Deng C. Ameliorating antipsychotic-induced weight gain by betahistine: Mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Res.* 2016 Apr;106:51-63. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.011. Epub 2016 Feb 15.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. 2005 Sep 22. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 353(12):1209-23. Epub 2005 Sep 19
- Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de Crespigny A, Sullivan EV, Pfefferbaum A. 1999. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Apr;56(4):367-74.
- Lima A, Bakker J. 2005. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med.* 2005 Oct;31(10):1316-26. Review.
- List WF, Metzler H, Pasch T. 1998. Monitoring in der Anästhesie und Intensivmedizin. Kapitel Systembezogene Überwachung. 2.Aufl. Berlin Heidelberg: Springer- Verlag.
- Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A. 1987. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 60: 1239–1245.
- Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, La Rovere MT, Signorini MG, Cerutti S, Malliani A. 1996. Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability

- after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 47:1283–8
- Lorenzo S, Minson CT. 2007. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. *J Physiol*. 585(Pt 1):295-303.
- Loscalzo J, Vita JA. 1994. Ischemia, hyperemia, exercise, and nitric oxide. Complex physiology and complex molecular adaptations. *Circulation* 90, 2556–2559.
- Makikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. 2002. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6(3): 250-5.
- Malaspina D, Dalack G, Leitman D, Corcoran C, Amador XF, Yale S, Glassman A, Gorman JM. 2002. Low heart rate variability is not caused by typical neuroleptics in schizophrenia patients. *CNS Spectr*. 2002 Jan;7(1):53-7.
- Malberg H, Wessel N, Schirdewan A, Osterziel KJ, Voss A. 1999. [Dual sequence method for analysis of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity in patients with dilated cardiomyopathy]. *Z Kardiol* 88:331-337.
- Malik M. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065 and *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381.
- Mann K, Rossbach W, Müller MJ, Müller-Siecheneder F, Ru H, Dittmann RW. Heart rate variability during sleep in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004 Nov;19(6):325-30.
- Mason RP, Corbalan JJ, Jacob RF, Dawoud H, Malinski T. 2015. Atorvastatin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure, nitroxidative stress and rantes levels in hypertensive rats with diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2015 Feb;66(1):65-72.
- Maxmen A. 2010. Antipsychotic deflates the brain, Drug for schizophrenia causes side effects by shrinking part of the brain. Published online 6 June 2010 | *Nature* | doi:10.1038/news.2010.281.
- McCord GR, Cracowski JL, Minson CT. 2006. Prostanoids contribute to cutaneous active vasodilation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 291, R596-R602.
- McCreadie RG. 2003. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry*, 183:534-539.

- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005 Dec 1;80(1):19-32. Epub 2005 Aug 30
- Meneses A. 2014. Memory formation and memory alterations: 5-HT6 and 5-HT7 receptors, novel alternative. *Rev Neurosci.* 2014;25(3):325-56. doi: 10.1515/revneuro-2014-0001.
- Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. 1996. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol*, 270 (4 Pt 2):H1435-1440.
- Meyer U, Yee BK, Feldon J. 2007. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times in pregnancy: the earlier the worse. *Neuroscientist* 13, 241- 266
- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. 2011. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci.* 12(9):524-38. doi: 10.1038/nrn3044.
- Mitchell AJ, Lord O. 2010. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol.* 24(4 Suppl):69-80. doi: 10.1177/1359786810382056.
- Mølgaard H, Sørensen KE, Bjerregaard P. 1991. Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death. *Clin Auton Res.* 1991 Sep;1(3):233-7.
- Mueck-Weymann M, Rechlin T, Ehrengut F, Rauh R, Acker J, Dittmann RW, Czekalla J, Joraschky P, Musselman D. 2002. Effects of olanzapine and clozapine upon pulse rate variability. *Depress Anxiety.* 2002;16(3):93-9.
- Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D. 2005. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 51:10-15.
- Naber D. 2004. *Schizophrenie*. Stuttgart: Thieme.
- Neuhuber W. 2009. Anatomie des autonomen Nervensystems. In: Haensch CA, Jost W Hrsg. *Das autonome Nervensystem*, 1. Auflage Stuttgart: Kohlhammer Druckerei GmbH + Co.KG

- Nielsen J, Juel J, Alzuhairi KS, Friis R, Graff C, Kanters JK, Jensen SE. 2015. Unrecognised myocardial infarction in patients with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* 2015 Apr;27(2):106-12. doi: 10.1017/neu.2014.41.
- Niemelä S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Cheslack-Postava K, Brown AS. 2016 May 24. Prenatal Nicotine Exposure and Risk of Schizophrenia Among Offspring in a National Birth Cohort. *Am J Psychiatry.* appiajp201615060800.
- Nilsson H, Aalkjaer C. 2003. Vasomotion: mechanisms and physiological importance. *Mol Interv* 3, 79-89.
- Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. 2006. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Aug;101(2):545-8. Epub 2006 Apr 13.
- Nuechterlein KH. 1987. Vulnerability models for schizophrenia: state of the art. In: Häfner H, Gattaz W F, Janzarik W (eds.). *Search for the causes of schizophrenia.* Berlin Heidelberg New York Tokyo, Springer. 297-316.
- Oestreich LK, Pasternak O, Shenton ME, Kubicki M, Gong X, Australian Schizophrenia Research Bank, McCarthy-Jones S, Whitford TJ. 2016. Abnormal white matter microstructure and increased extracellular free-water in the cingulum bundle associated with delusions in chronic schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 12:405-14. doi: 10.1016/j.nicl.2016.08.004. eCollection 2016.
- O'Leary DS. 1991. Regional vascular resistance vs. conductance: which index for baroreflex responses? *Am J Physiol.* 1991 Feb;260(2 Pt 2):H632-7.
- Olbrich HM, Leucht S, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R. 2004. Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In: Berger M, editor. *Psychische Erkrankungen.* München Jena: Urban und Fischer-Verlag.
- Ostermann S, Herbsleb M, Schulz S, Donath L, Berger S, Eisenträger D, Siebert T, Müller HJ, Puta C, Voss A, Gabriel HW, Koch K, Bär KJ. 2012. Exercise Reveals the Interrelation of Physical Fitness, Inflammatory Response, Psychopathology, and Autonomic Function in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012 Sep 10.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. 1990. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 323 (1):22-27.

- Paparde A, Plakane L, Circenis K, Aivars JI. 2015. Effect of acute systemic hypoxia on human cutaneous microcirculation and endothelial, sympathetic and myogenic activity. *Microvasc Res.*102:1-5. doi: 10.1016/j.mvr.2015.07.005. Epub 2015 Jul 26.
- Parthimos D, Edwards DH, Griffith TM. 1996. Comparison of chaotic and sinusoidal vasomotion in the regulation of microvascular flow. *Cardiovasc Research* 31 388-399
- Pasche A, Heim A, Liaudet L, Waeber B, Feihl F. 2013. No implication of thromboxane prostanoid receptors in reactive hyperemia of skin and skeletal muscle in human forearm. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013 Feb;61(2):127-32. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182798ad8.
- Payvandi L, Dyer A, McPherson D, Ades P, Stein J, Liu K, Ferrucci L, Criqui MH, Guralnik JM, Lloyd-Jones D, Kibbe MR, Liang ST, Kane B, Pearce WH, Verta M, McCarthy WJ, Schneider JR, Shroff A, McDermott MM. 2009. Physical activity during daily life and brachial artery flow-mediated dilation in peripheral arterial disease. *Vasc Med*, 14 (3):193-201.
- Pearlson GD. 1997. Superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia: a selective review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*21(8):1203-29.
- Penaz J, Voigt A, Teichmann W. 1976. [Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement]. *Z Gesamte Inn Med* 31:1030-1033.
- Penner JD, Brown AS. 2007. Prenatal infections and nutritional factors and risk of schizophrenia. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 7, 797- 805
- Peupelmann J, Boettger MK, Ruhland C, Berger S, Ramachandraiah CT, Yeragani VK, Bär KJ. 2009. Cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in acute schizophrenia. *Schizophr. Res.* 112, 153–157.
- Pfeifer W, Hrsg. 2003. *Etymologisches Wörterbuch des Deutschen*. 6. Aufl. München: Deutscher Taschenbuch Verlag, ISBN 3-423-32511-9, Seite 1202f, Eintrag „Schizophrenie“.
- Pincus SM. 1991. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2297–301.
- Piper HM. 2011. Herzerregung. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. Springer, Heidelberg, 2011: 517-38.

- Plothe C. 2009. The Perinatal Application of Oxytocin and Its Possible Influence on the Human Psyche. *Int. J. Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine* Vol. 21 No. 3/4, pp. 181–198.
- Popović I, Ravanić D, Janković S, Milovanović D, Folić M, Stanojević A, Nenadović M, Ilić M. 2015 Nov-Dec. Long-Term Treatment with Olanzapine in Hospital Conditions: Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome. *Srp Arh Celok Lek.* 143(11-12):712-8.
- Pradhan RK, Chakravarthy VS. 2011. Informational dynamics of vasomotion in microvascular networks: a review. *Acta Physiol.* 201.193-218.
- Prazny M, Jezkova J, Horova E, Lazarova V, Hana V, Kvasnicka J, Pecen L, Marek J, Skrha J, Krsek M. 2008. Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with Cushing's syndrome: influence of arterial hypertension. *Physiol. Res.* 57, 13–22.
- Procyshyn RM, Patel K, Thompson DL. 2004. Smoking, anticholinergics and schizophrenia. *Schizophr Res*, 67 (2-3):313-314.
- Protopopova D, Masopust J, Malý R, Valis M, Dostalova G, Ranna K, Bažant J. 2014. Peripheral endothelial dysfunction as a marker of cardiovascular risk in physically healthy patients with schizophrenia and related psychoses: a matched case control study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35(6):503-9.
- Przyklenk K, Frelinger AL, Linden MD, Whittaker P, Li Y, Barnard MR, Adams J, Morgan M, Al-Shamma H, Michelson AD. 2010 Feb. Targeted inhibition of the serotonin 5HT<sub>2A</sub> receptor improves coronary patency in an in vivo model of recurrent thrombosis. *J Thromb Haemost.* 8(2):331-40. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03693.x. Epub 2009 Nov 17.
- Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoelinga GB, van Geijn HP. 1993. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 118:436-447.
- Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. 2002. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol*, 90 (7):702-707.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. 2009. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.* 360, 225–235.
- Rechlin T. 1995. The significance of heart rate analysis in psychiatric questions. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63 (3):106-120.

- Remington G, Lee J, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Hahn M, Fervaha G, Burton L, Powell V. 2016. Clozapine's critical role in treatment resistant schizophrenia: ensuring both safety and use. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Sep;15(9):1193-203. doi: 10.1080/14740338.2016.1191468. Epub 2016 Jun 1.
- Roche DM, Edmunds S, Cable T, Didi M, Stratton G. 2008. Skin microvascular reactivity in children and adolescents with type 1 diabetes in relation to levels of physical activity and aerobic fitness. *Pediatr Exerc Sci*, 20 (4):426-438.
- Rohen J, Hrsg. 2001. Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas. 6.Aufl. Stuttgart: Schattauer- Verlag
- Rossi M, Ricordi L, Mevio E, Fornasari G, Orlandi C, Fratino P, Finardi G, Bernardi L. 1990. Autonomic nervous system and microcirculation in diabetes. *J Auton Nerv Syst*, 30 Suppl:S133-135.
- Rossi M, Carpi A, Galetta F, Franzoni F, Santoro G. 2008. Skin vasomotion investigation: a useful tool for clinical evaluation of microvascular endothelial function? *Biomed. Pharmacother*. 62, 541–545.
- Rossi M, Nannipieri M, Anselmino M, Pesce M, Muscelli E, Santoro G, Ferrannini E. 2011. Skin vasodilator function and vasomotion in patients with morbid obesity: effects of gastric bypass surgery. *Obes Surg*, 21 (1):87-94.
- Rousseau P, Mahe G, Fromy B, Ducluzeau PH, Saumet JL, Abraham P. 2009. Axonreflex cutaneous vasodilatation is impaired in type 2 diabetic patients receiving chronic low-dose aspirin. *Microvasc. Res*. 78, 218–223.
- Rudolph TK, Ruempler K, Schwedhelm E, Tan-Andresen J, Riederer U, Boger RH, Maas R. 2007. Acute effects of various fast-food meals on vascular function and cardiovascular disease risk markers: the Hamburg Burger Trial. *Am J Clin Nutr*, 86 (2):334-340.
- Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry-Walsh J, Drummer OH, Palmer S, Browne C, Wallace C. 1998. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry*, 172:331-336.
- Saha S, Chant D, McGrath J. 2007 Oct. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64(10):1123-31.

- Samara MT, Cao H, Helfer B, Davis JM, Leucht S. Chlorpromazine versus every other antipsychotic for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis challenging the dogma of equal efficacy of antipsychotic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Jul;24(7):1046-55. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.03.012. Epub 2014 Apr 4.
- Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klusmann A, Weippert M, Böckelmann I. 2014. Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. 002/042 – S2k-Leitlinie. Aktueller Stand: 06/2014.
- Santos AM, Scanavacca MI, Darrieux F, Ianni B, Melo SL, Pisani C, Santos Neto F, Sosa E, Hachul DT. 2014. Baroreflex sensitivity and its association with arrhythmic events in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Jun;102(6):579-87. Epub 2014 May 27.
- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. 2000. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 101 (16):1899-1906.
- Scharfetter C. 1990. Schizophrene Menschen. München: Urban & Schwarzenberg.
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Hrsg. 2010. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. Kapitel VI Herz und Kreislauf
- Schulz S, Tupaika N, Berger S, Haueisen J, Bär KJ, Voss A. 2013. Cardiovascular coupling analysis with high-resolution joint symbolic dynamics in patients suffering from acute schizophrenia *Physiol Meas.* 2013 Aug;34(8):883-901. doi: 10.1088/0967-3334/34/8/883. Epub 2013 Jul 17.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. Hrsg. 2005. Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Schwartz PJ, La Rovere Mt, Vanoli E. 1992. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *Circulation* 1992; 85 (Suppl I):I-77–I-99.
- Seeck A, Israel AK, Bar KJ, Voss A. 2011. Dynamic Microvascular Blood Flow Analysis During Post-Occlusive Reactive Hyperemia Test in Patients with Schizophrenia. *Ann Biomed Eng.*
- Seeman P. 2008. Glutamate agonists for schizophrenia stimulate dopamineD2High receptors. *SchizophrRes* 99:373–4.doi:10.1016/j.schres.2007.11.007



- Seifert H, Jager K, Bollinger A.1988. Analysis of flow motion by the laser Doppler technique in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Int J Microcirc Clin Exp* 7,223-236.
- Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. 2016. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016 Feb 11;530(7589):177-83. doi: 10.1038/nature16549. Epub 2016 Jan 27.
- Senkowski D, Gallinat J. 2015. Dysfunctional prefrontal gamma-band oscillations reflect working memory and other cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*.77(12):1010-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.034. Epub 2015 Mar 4.
- Serup J, Jemec GBE, Grove GL. 2006. *Handbook of Noninvasive Methods and the Skin*, CRC Taylor & Francis Group, ISBN 0-8493-1437-2, Boca Raton, London, New York.
- Shinozaki N, Yuasa, Takata S. 2008. Cigarette Smoking Augments Sympathetic Nerve Activity in Patients With Coronary Heart Disease *Int Heart J*; 49: 261-272
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grooten S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T, Frackowiak RSJ. 1995. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*. 378:176–179.
- Silke B, Campbell C, King DJ. 2002. The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability. *J Psychopharmacol*. 2002 Dec;16(4):355-60.
- Skrabal F. 2003. Autonomes Nervensystem und Barorezeptorenreflex als kardiovaskuläre Risikofaktoren. *Journal für Hypertonie*, 7 (Sonderheft 1), S. 4-7.
- Sokolow M, McIlroy MB. Hrsg. 1985. *Kardiologie*. Übers. von A.Welz. Unter Ber. von W.Klinner. Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo: Springer Verlag. Kapitel Physiologie des Herz- Kreislauf- Systems.
- Sorensen LT, Jorgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bulow J, Loft S, Gottrup F. 2009. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen,

- and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res*, 152 (2):224-230.
- Stahl SM. Hrsg. 2000. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, second ed. New York: Cambridge University Press.
- Stansberry KB, Shapiro SA, Hill MA, McNitt PM, Meyer MD, Vinik AI. 1996. Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diabetes Care* 19, 715–721.
- Stefanovska A, Krošelj P. 1997. Correlation Integral and Frequency Analysis of Cardiovascular Functions. *Open Systems & Information Dynamics*, 4 (4):457-478.
- Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. 1999. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46 (10):1230-1239.
- Stein PK, Bosner MS, Kleige, RE, Conger BM. 1994. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 127: 1376- 1381
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. 2003. Schizophrenia as a complex trait:evidence from a meta- analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1187-1192.
- Suvisaari J, Partti K, Perälä J, Viertiö S, Saarni SE, Lönqvist J, Saarni SI, Härkänen T. 2013. Mortality and its determinants in people with psychotic disorder. *Psychosom Med*. 2013 Jan;75(1):60-7. doi: 10.1097/PSY.0b013e31827ad512. Epub 2012 Dec 20.
- Szerafin T, Erdei N, Fulop T, Pasztor ET, Edes I, Koller A, Bagi Z. 2006. Increased cyclo-oxygenase-2 expression and prostaglandin-mediated dilatation in coronary arteries of patients with diabetes mellitus. *Circ Res*, 99, 112-117.
- Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, Shiramoto M, Harasawa Y, Takeshita A. 1994. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation* 90, 2285–2290.
- Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ. 2008. Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 Mar;100(1-3):20-38. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.033. Epub 2008 Feb 19.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of

- Pacing and Electrophysiology. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 17 (3):354-381.
- Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Rahman AR. 2004. Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time. *J Pharmacol Toxicol Methods*.50(1):73-8.
- Tendon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. 2008. Schizophrenia, "Just the facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 2008 Jul;102(1-3):1-18. doi: 10.1016/j.schres.2008.04.011. Epub 2008 Jun 2.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):620-7. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60742-X.
- Toichi M, Kubota Y, Murai T, Kamio Y, Sakihama M, Toriuchi T, Inakuma T, Sengoku A, Miyoshi K. 1999. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol*. 31, 147–154.
- Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP, Ganz P, Alexander RW. 1993. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993;87:86-93.
- Trepel M, Hrsg. 2008. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 4. Aufl. München: Urban und Fischer-Verlag/Elsevier GmbH
- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. 1996. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events The Framingham Heart Study. *Circulation* 94: 2850–2855, 1996
- Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. 1998. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 593-601.
- Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J. 2003. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology* 40:716-726.
- van den Buuse M. 2003. Acute effects of antipsychotic drugs on cardiovascular responses to stress. *Eur J Pharmacol*.464(1):55-62.

- Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zhuliai G, Brovkovich V, Fellin R, Malinski T. 2000. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production – Key role of L-Arginine availability. *Circulation* 2000;101:1261-1266.
- Verma S, Anderson TJ. 2002. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*, 105 (5):546-549.
- Vetter MW, Martin BJ, Fung M, Pajevic M, Anderson TJ, Raedler TJ. 2015. Microvascular dysfunction in schizophrenia: a case-control study. *NPJ Schizophr*. 2015 Jul 1;1:15023. doi: 10.1038/npjschz.2015.23.
- Vita JA. 2005. Endothelial function and clinical outcome *Heart*. 2005 Oct; 91(10): 1278–1279. doi: 10.1136/hrt.2005.061333 PMID: PMC1769130
- Voss A. 2005. Symbolic dynamics - a powerful tool in non-invasive biomedical signal processing. *Internet Communication*
- Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Saparin P. 1996. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 1996;31:419–33.
- Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. 2002. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertens*, 20 (9):1753-1757.
- Walter H, Kammerer H, Frasch K, Spitzer M, Abler B. 2009 Sep. Altered reward functions in patients on atypical antipsychotic medication in line with the revised dopamine hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*.206(1):121-32. doi: 10.1007/s00213-009-1586-4. Epub 2009 Jun 12.
- Wang J, Liu YS, Zhu WX, Zhang FQ, Zhou ZH. 2014. Olanzapine-induced weight gain plays a key role in the potential cardiovascular risk: evidence from heart rate variability analysis. *Sci Rep*. 2014 Dec 9;4:7394. doi: 10.1038/srep07394.
- Watts GF, Herrmann S, Dogra GK, Playford DA, Best JD, Thomas MA, Irish A. 2001. Vascular function of the peripheral circulation in patients with nephrosis. *Kidney Int*. 60(1):182-9.
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. 1986. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 43 (2):114-124.

- Weissberg PL, Little PJ, Bobik A. 1989. Spontaneous oscillations in cytoplasmic calcium concentration in vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 256, C951–C957.
- Wessel N, Ziehmann C, Kurths J, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. 2000. Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates. *Phys Rev E*, 61:733–739.
- Williams LM, Das P, Harris AW, Liddell BB, Brammer MJ, Olivieri G, Skerrett D, Phillips ML, David AS, Peduto A, Gordon E. 2004. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):480-9.
- Wilkin JK. 1986. Periodic cutaneous blood flow during postocclusive reactive hyperemia. *Am J Physiol* 250, H765–H768.
- Wobrock T, Sittinger H, Kindermann M, Behrendt B. 2004. Kardiale Erkrankung bei Schizophrenie. [Heart disease in schizophrenia]. *Nervenarzt*, 75: 267-272.
- Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. 1978. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*, 2 (2):52-53.
- Woodruff PW, Phillips ML, Rushe T, Wright IC, Murray RM, David AS. 1997. Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997 Feb 28;23(3):189-96.
- Wu CS, Gau SS. Association Between Antipsychotic Treatment and Advanced Diabetes Complications Among Schizophrenia Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Schizophr Bull*. 2016 May;42(3):703-11.
- Wu SI, Kao KL, Chen SC, Juang JJ, Lin CJ, Fang CK, Wu CS, Dewey M, Prince MJ, Stewart R. 2015 Mar. Antipsychotic exposure prior to acute myocardial infarction in patients with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand*.131(3):213-22. doi: 10.1111/acps.12345. Epub 2014 Oct 14.
- Xie H, Ray PE, Short BL. 2005. NF-kappaB activation plays a role in superoxide-mediated cerebral endothelial dysfunction after hypoxia/reoxygenation. *Stroke*, 36 (5):1047-1052.
- Yang CC, Kuo TB. Assessment of cardiac sympathetic regulation by respiratory-related arterial pressure variability in the rat. *J Physiol*. 1999 Mar 15;515 (Pt 3):887-96.

- Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Wong AR, Rahman AR. 2008. Method optimization on the use of postocclusive hyperemia model to assess microvascular function. *Clin Hemorheol Microcirc*. 38(2):119-33.
- Zaza A, Lombardi F. 2001. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovasc Res*;50(3):434-42.
- Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, Gries FA. 1992. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med* 9:166-175.
- Zubin J, Spring B. 1977. Vulnerability-a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977 Apr;86(2):103-26.

## 8 Anhang

### 8.1 Erhebungsmaterialien

#### 8.1.1 Erhebungsbogen der PANNS

ID	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	INITIALEN	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
GEBURTSTAG	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	1	9	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Tag/Monat/Ja	
DATUM DER UNTERSUCHUNG	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	2	0	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Tag/Monat/Ja	

#### PANNS POSITIVSKALA

1. Wahn	1	2	3	4	5	6	7
2. Formale Denkstörungen	1	2	3	4	5	6	7
3. Halluzinationen	1	2	3	4	5	6	7
4. Erregung	1	2	3	4	5	6	7
5. Größenideen	1	2	3	4	5	6	7
6. Misstrauen/ Verfolgungs ideen	1	2	3	4	5	6	7
7. Feindseligkeit	1	2	3	4	5	6	7

#### PANNS NEGATIVSKALA

1. Affektverflachung	1	2	3	4	5	6	7
2. Emotionaler Rückzug	1	2	3	4	5	6	7
3. Mangelnder affektiver Rapport	1	2	3	4	5	6	7
4. Passiver/apathischer Sozialer Rückzug	1	2	3	4	5	6	7
5. Schwierigkeiten beim abstrakten Denken	1	2	3	4	5	6	7
6. Mangel an Spontaneität u. Flüssigkeit d.	1	2	3	4	5	6	7
7. Stereotype Gedanken	1	2	3	4	5	6	7

## SKALA DER GENERELLEN PSYCHOPATHOLOGIE

1.	Sorge um körperl. Gesundheit	1	2	3	4	5	6	7
2.	Angst	1	2	3	4	5	6	7
3.	Schuldgefühle	1	2	3	4	5	6	7
4.	Anspannung	1	2	3	4	5	6	7
5.	Manierismen u. unnatürliche Körperhaltung	1	2	3	4	5	6	7
6.	Depression	1	2	3	4	5	6	7
7.	Motorische Verlangsamung	1	2	3	4	5	6	7
8.	Unkooperatives Verhalten	1	2	3	4	5	6	7
9.	Ungewöhnliche Denkinhalte	1	2	3	4	5	6	7
10	Desorientiertheit	1	2	3	4	5	6	7
11	Mangelnde Aufmerksamkeit	1	2	3	4	5	6	7
12	Mangel an Urteilsfähigkeit u. Einsicht	1	2	3	4	5	6	7
13	Willensschwäche	1	2	3	4	5	6	7
14	Mangelnde Impulskontrolle	1	2	3	4	5	6	7
15	Selbstversunkenheit	1	2	3	4	5	6	7
16	Aktives soziales Vermeidungsverhalten	1	2	3	4	5	6	7

- |          |                        |
|----------|------------------------|
| <b>1</b> | <b>Nicht vorhanden</b> |
| <b>2</b> | <b>Minimal</b>         |
| <b>3</b> | <b>Leicht</b>          |
| <b>4</b> | <b>Mässig</b>          |
| <b>5</b> | <b>Mäßig/ Schwer</b>   |
| <b>6</b> | <b>Severe</b>          |
| <b>7</b> | <b>Extrem</b>          |



### 8.1.2 Erhebungsbogen der SANS

Name:

Geburtsdatum:

Datum:

0 = unauffällig; 1 = fraglich; 2 = leicht; 3 = mäßig; 4 = deutlich; 5 = schwer

<b>SANS-K</b>	0	1	2	3	4	5
<b>I Affektverflachung</b>						
1. Starrer Gesichtsausdruck						
2. Verminderte Spontanbewegung						
3. Armut der Gesichtsbewegungen						
4. Geringer Augenkontakt						
5. Fehlende affektive Auslenkbarkeit						
6. Unangemessener Affekt						
7. Mangel an sprachlicher Ausdrucksfähigkeit						
8. Globale Beurteilung der affektiven Veränderung						
<b>II Alogie</b>						
9. Verarmung der Sprechweise						
10. Verarmung des Gesprächsinhaltes						
11. Gedankenabreißen						
12. Erhöhte Antwortlatenz						
13. Globale Beurteilung der Alogie						
<b>III Abulie- Apathie</b>						
14. Pflege und Hygiene						
15. Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung						
16. Körperliche Energielosigkeit						
17. Globale Beurteilung der Abulie						
<b>IV Anhedonie- Sozialer Rückzug</b>						
18. Freizeitvergnügen u. Aktivitäten						
19. Sexuelles Interesse						
20. Fähigkeit, Intimität u. Nähe zu fühlen						
21. Verhältnis zu Verwandten und Freunden						
22. Globale Beurteilung von Anhedonie						
<b>V Aufmerksamkeit</b>						
23. Soziale Unaufmerksamkeit						
24. Unaufmerksamkeit während der Testung						
25. Globale Beurteilung der Aufmerksamkeit						

### 8.1.3 Erhebungsbogen der SAPS

Name:

Geburtsdatum:

Datum:

0 = unauffällig; 1 = fraglich; 2 = leicht; 3= mäßig; 4 = deutlich; 5 = schwer

<b>SAPS</b>	0	1	2	3	4	5
1. akustische Halluzinationen						
2. kommentierende Stimmen						
3. dialog. Stimmen						
4. leibliche/ taktile Halluzinationen						
5. Geruchshalluzinationen						
6. optische Halluzinationen						
<b>7. Gesamtbeurteilung Halluzination</b>						
8. Verfolgungswahn						
9. Eifersuchtschwahn						
10. Schuld- oder Versündigungswahn						
11. Größenwahn						
12. Religiöser Wahn						
13. Körperbezogener Wahn						
14. Beziehungswahn						
15. Gesteuert/ kontrolliert werden						
16. Gedankenlesen durch andere						
17. Gedankenausbreitung						
18. Gedankeneingebung						
19. Gedankenentzug						
<b>20. Gesamtbeurteilung Wahnerleben</b>						
21. Kleidung und Erscheinungsbild						
22. Soziales u. sexuelles Verhalten						
23. Aggressives u. agiertes Verhalten						
24. Repetitives, stereotypes Verhalten						
25. Gesamtbeurteilung bizarres Verhalten						
26. Assoziationslockerung/ Entgleisung						
27. Danebenreden						
28. Inkohärenz						
29. Unlogisches Denken						
30. Umständliches Denken						
31. Rededrang						
32. Ablenkbarkeit						
33. Klangassoziationen						
<b>34. Gesamtbeurteilung formaler Denkstörungen</b>						

## **8.2 Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Cornelia Dostal  
Geburtsdatum: 04.03.1988 in Dresden  
Nationalität: Deutsch

### **8.3 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär und Dr. Sandy Berger

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Dresden, 17.12.2018

Cornelia Dostal

## **8.4 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär für die Bereitstellung des Themas sowie die exzellente Betreuung der Durchführung und Auswertung dieser Studie. Ohne seine Unterstützung wäre die Vollendung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Sandy Berger, Frau Dr. Anna Karoline Israel und den Mitgliedern der Arbeitsgruppe PAIR für die stetige Hilfsbereitschaft und Unterstützung bedanken.

Für die moralische Unterstützung und Motivation danke ich meinen Eltern, Falko Lindacher und meiner gesamten Familie von ganzem Herzen.